

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS INCIDENTALS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO

ROXANA A. DAMILANO^{1,7}, NATALIA L. MONTESERIN^{2,7}, CAROLINA FUX OTTA^{3,7}, JORGE H. MUKDSI^{4,7},
PAULA MERESHIAN^{5,7}, MARTA ANDRADA^{6,7}

¹Servicio de Endocrinología, Sanatorio Allende, ²Servicio de Endocrinología Hospital Raúl Ángel Ferreyra,

³Departamento de Endocrinología y Diabetes, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, ⁴Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Clínicas, ⁶Laboratorio Central, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

⁷Grupo Neuroendocrinología, Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba (SEMCO): Virginia Avaro, Mariela Barovero, María Lorena Bertolino, Mariela Cagliolo, Ágata Carpentieri, Lucas Causa, Laura Cecenarro, Juan De Batista, Ana De Paul, Silvia Fernández, María Lorena Quintero, Matilde Rendón, Claudia Sala, Gabriela Sosa, Soledad Suárez, María Elena Surraco

Dirección postal: Roxana A. Damilano, Sanatorio Allende, Obispo Oro 42, 5000 Córdoba, Argentina

E-mail: roxanadamilano@hotmail.com

Recibido: 5-XII-2022

Aceptado: 11-IV-2023

Resumen

Introducción: Los incidentalomas hipofisarios (IH) son lesiones halladas fortuitamente en la hipófisis mediante imágenes realizadas por motivos no relacionados con enfermedad hipofisaria.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo con el objetivo de analizar las características clínicas y evolutivas de una población de pacientes portadores de IH en la ciudad de Córdoba.

Resultados: Se incluyeron 67 pacientes, 67% del sexo femenino, con una mediana de edad al diagnóstico de 44 años. Entre los motivos que llevaron a solicitar la primera imagen, la cefalea crónica o recurrente fue el más prevalente (34%). La mediana del tamaño tumoral fue de 12 mm. El 58% fueron macroincidentalomas. Los hombres tuvieron lesiones significativamente más grandes ($p = 0.04$). Al diagnóstico, considerando ambos sexos, el 30% evidenció extensión extraselar y el 45% invasión a senos cavernosos. Se detectó compromiso neurooftalmológico en el 21%. Se halló correlación positiva entre la edad al momento del diagnóstico y el tamaño tumoral ($r = +0.31$, $p = 0.001$). El 91% fueron tumores no funcionantes y en su presentación, el 21% de los pacientes presentaron una o más deficiencias hormonales. El 26% del total requirió cirugía. La mayoría de aquellos que continuaron sin tratamiento no

evidenciaron cambios en el tamaño tumoral al final del seguimiento (mediana 42 meses).

Conclusión: Destacamos la elevada frecuencia de macroincidentalomas en nuestra serie, siendo los defectos del campo visual y el hipopituitarismo frecuentes al diagnóstico. Si bien la mayoría de los IH no operados permanecieron estables, existió una alta frecuencia de lesiones clínicamente significativas.

Palabras clave: hipófisis, incidentalomas, adenomas, hipopituitarismo, estudio multicéntrico

Abstract

Clinical and evolutionary characteristics of incidental pituitary adenomas: retrospective multicenter study

Introduction: Pituitary incidentalomas (PIs) are lesions found incidentally in the pituitary on imaging performed for reasons unrelated to pituitary disease.

Methods: A cross-sectional, retrospective and descriptive study was carried out with the aim of analyzing the clinical and evolutionary characteristics of a population of patients with PIs in the city of Córdoba.

Results: A total of 67 patients were included, 67% female, with a median age at diagnosis of 44 years. Among

the reasons that led to requesting the first image, chronic or recurrent headache was the most prevalent (34%). The median tumor size was 12 mm. Fifty-eight percent were macroincidentalomas. Men had significantly larger lesions ($p = 0.04$). At diagnosis, including both sexes, 30% showed extrasellar extension and 45% invasion of the cavernous sinuses. Neuro-ophthalmological compromise was detected in 21%. A positive correlation was found between age at diagnosis and tumor size ($r = +0.31$, $p = 0.001$). Ninety-one percent were non-functioning tumors and at presentation, 21% of patients had one or more hormonal deficiencies. Of the total, 26% required surgery. Most of those who continued without treatment showed no change in tumor size at the end of follow-up (median 42 months).

Conclusion: We highlight the high frequency of macroincidentalomas in our series, with visual field defects and hypopituitarism being frequent at diagnosis. Although most non-operated PIs remained stable, there was a high frequency of clinically significant lesions.

Key words: pituitary, incidentalomas, adenomas, hypopituitarism, multicenter study

PUNTOS CLAVE

- Las lesiones hipofisarias incidentales son de observación frecuente por el uso extendido de neuroimágenes.
- Los incidentalomas hipofisarios no deben asociar clínica relacionada a enfermedad hipofisaria.
- Estudios de autopsias reportan una mayor frecuencia de microincidentalomas, sugiriendo un curso benigno.
- Los pacientes con macroincidentalomas deben evaluarse por hipopituitarismo y otros efectos de masa.
- Un porcentaje importante de pacientes se presenta como macroincidentalomas, siendo los defectos del campo visual e hipopituitarismo frecuentes al diagnóstico.
- Existe correlación positiva entre edad y tamaño tumoral.
- Si bien el crecimiento es inusual para la mayoría de los incidentalomas hipofisarios no operados, existe una alta frecuencia de lesiones clínicamente significativas.

Los incidentalomas hipofisarios (IH) se describen generalmente como lesiones halladas

de forma casual en la hipófisis al practicar una exploración neuro radiológica (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética nuclear [RMN]) por motivos no relacionados con enfermedad hipofisaria¹.

Los incidentalomas de varias glándulas endocrinas son un problema de salud relativamente reciente y el aumento de su prevalencia en la práctica clínica está asociado con el amplio desarrollo de técnicas de imagen².

Desde una perspectiva histórica, los IH fueron descritos por primera vez en el año 1936 por Costello R, quien a partir del estudio histopatológico sistemático descubrió 225 lesiones hipofisarias en una amplia serie de 1000 autopsias sin antecedentes ni signos de enfermedad hipofisaria a las que remitió como "adenomas subclínicos"³. Numerosos estudios posteriores reportaron una frecuencia variable, siendo la prevalencia estimada en autopsias del 4.8 al 27%^{2, 4, 5}, en tanto, las tasas de detección descritas en estudios de imágenes varían del 10 al 34% con RMN y del 4 al 20% con TC⁴⁻⁶.

La mayoría de las series de adenomas hipofisarios descubiertos incidentalmente incluyen pacientes que han sido diagnosticados como resultado de estudios por imágenes en contexto de cefalea, traumatismo, afección de la columna cervical, vértigo u otros síntomas persistentes mal definidos⁶.

Estas lesiones descubiertas en forma incidental pueden ser sólidas, quísticas, hemorrágicas o mixtas⁶. Más del 90% de los IH se reportan como adenomas^{2, 4, 6, 7}, estimándose un crecimiento durante el seguimiento en el 10% de los microadenomas (lesiones menores a 10 mm) y en el 24% de los macroadenomas (lesiones mayores o iguales a 10 mm)².

Los macroadenomas incidentales son casi siempre asintomáticos, pero pueden presentar manifestaciones inespecíficas, tales como fatiga y disfunción sexual. La evaluación cuidadosa de estos pacientes revelará anomalías endocrinas hipofisarias en aproximadamente el 15% y disfunción neurooftalmológica hasta en el 5% de los casos⁶. El hipopituitarismo está presente en alrededor del 41% de los pacientes².

Los estudios de inmunohistoquímica (IHQ) realizados en autopsias demostraron que aproximadamente dos tercios corresponden a adenomas de células nulas o prolactinomas, repre-

sentando los adenomas plurihormonales no secretores casi el 40%^{2,8}.

A pesar de que los IH se describieron inicialmente hace más de ocho décadas y son un hallazgo frecuente en la práctica clínica, aún persisten múltiples interrogantes y no existen pautas claras sobre el manejo a largo plazo⁶⁻⁸. Por esta razón, el objetivo principal de este trabajo fue describir y analizar las características clínicas y evolutivas de pacientes con diagnóstico de IH atendidos en diferentes instituciones de la ciudad de Córdoba, Argentina.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico observacional, retrospectivo, descriptivo y de corte transversal, en el período comprendido entre octubre 2019 y agosto 2021. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de pacientes (n = 67) de ambos sexos con diagnóstico de IH que presentaban al menos una valoración clínica y bioquímica y una RMN selar. Fueron excluidos aquellos que presentaron imágenes compatibles con silla turca vacía, anomalías en imágenes no definidas o no confirmadas en estudios posteriores, quienes fueron estudiados por sintomatología compatible con enfermedad hipofisaria y todos aquellos que tuvieron cefaleas intensas, súbitas y de frecuencia creciente.

De cada paciente que cumplía con los criterios de inclusión se obtuvieron datos clínicos, epidemiológicos y de seguimiento para su posterior análisis y evaluación:

- Parámetros clínicos: edad al diagnóstico, sexo, síntomas y signos clínicos que motivaron el estudio.
- Métodos de diagnóstico por imágenes realizados.
- Características radiológicas:
 - Tamaño tumoral, naturaleza de la lesión (sólido, quístico, mixto, hemorrágico). Se definió como macro incidentalomas (macro IH) a las lesiones de diámetro igual o mayor a 10 mm en su eje máximo, siendo los micro incidentalomas (micro IH) los que tuvieron un tamaño inferior a 10 mm.
 - Grado de invasividad de la lesión: se tuvieron en cuenta las clasificaciones de Hardy (invasión local)⁹ y Knosp (invasión a seno cavernoso)¹⁰.
- Presencia de disfunción endocrina al diagnóstico, caracterizándose como:
 - Clínicamente no funcionante o evidencia de hiperfunción endocrina: prolactinoma, enfermedad de Cushing, acromegalia, tirotropinoma o gonadotropinoma. El diagnóstico de los diferentes cuadros de hiperfunción endocrina se realizó conforme a los lineamientos de las

correspondientes guías clínicas de sociedades nacionales e internacionales. Los adenomas no funcionantes (ANF) se diagnosticaron clínicamente luego de la exclusión de los cuadros de hipersecreción endocrina mencionados previamente. Un valor elevado de prolactina (PRL), pero inadecuado con respecto al tamaño de la lesión, se consideró como una interferencia en la inhibición normal de la dopamina, que puede resultar del compromiso del tallo hipofisario (hiperprolactinemia por desconexión).

- Hipofunción endocrina: insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo, hipogonadismo, déficit de hormona de crecimiento (GH) o panhipopituitarismo. Se consignó el número de ejes comprometidos. La insuficiencia suprarrenal secundaria se consideró cuando el nivel de cortisol en suero matinal fue < 3 ug/dL, o la respuesta a la estimulación con 250 mcg de corticotropina (ACTH) fue < 18 ug/dL a los 30 y/o 60 minutos. Un valor de cortisol matutino ≥ 18 ug/dL descartó insuficiencia suprarrenal. Definimos como hipotiroidismo central la presencia de tiroxina libre por debajo del valor normal de referencia para el método, con tirotrófina baja o inapropiada. En pacientes con niveles normales de PRL en suero, el hipogonadismo central se diagnosticó a partir de niveles de testosterona por debajo del valor normal de referencia, asociados a gonadotrofinas hipofisarias normales o bajas en el hombre y concentraciones séricas inadecuadamente bajas de las gonadotrofinas en mujeres posmenopáusicas. Una concentración sérica baja de estradiol con hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) coincidentemente bajas en mujeres premenopáusicas, interpretadas en el contexto de la fase del ciclo menstrual, también orientaron el diagnóstico. Se consideró deficiencia de GH a un nivel bajo de IGF1 (factor de crecimiento similar a insulina tipo 1) para edad y sexo sumado a la presencia de 3 o más déficits hormonales hipofisarios documentados. No se efectuaron pruebas dinámicas con la finalidad de evaluar la funcionalidad del eje de GH en ningún paciente de la muestra en estudio. El panhipopituitarismo se definió como la completa deficiencia de hormonas hipofisarias¹¹.

- Diabetes insípida: se diagnosticó ante la presencia de un síndrome poliuria-polidipsia asociado a hiperosmolaridad plasmática e hiposmolaridad urinaria, con densidad urinaria menor a 1005 g/L y/o hipernatremia¹¹.

• Compromiso neurooftalmológico. El campo visual fue definido como normal o anormal utilizando campo visual computarizado.

- Tratamiento indicado:
 - Cirugía: vía, indicación, complicaciones postquirúrgicas, y/o
 - Médico y/o

- Radioterapia
- Conducta expectante
- Estudio histopatológico e IHQ
- Datos de seguimiento:
 - Tiempo total de seguimiento (estimado en meses)
 - Imágenes: remanentes, cambios en tamaño tumoral (considerando variación una reducción o aumento de 2 mm en cualquiera de los diámetros)
 - Otros tratamientos

Análisis estadístico

Para determinar la normalidad o no de la distribución de variables se utilizó el test de Shapiro Wilks. Las variables cualitativas se expresaron según frecuencias absolutas o relativas (número y porcentaje [%]), las cuantitativas continuas con distribución normal, se expresaron como media (\bar{x}) \pm desvío standard (DS), mientras que aquellas que no presentaron normalidad se expresaron por la mediana y rango. Para la evaluación de homocedasticidad se realizó el test de Levene. El análisis de asociación entre variables se realizó mediante el test de independencia Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Asimismo, se analizó la interdependencia entre variables mediante un análisis de correlación de Spearman. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$. Para el procesamiento de datos se empleó el *software* estadístico R (R Core Team 2020) y la interfaz Rstudio (RStudio Team 2020).

El presente estudio, fue diseñado respetando las normas éticas internacionales (Declaración de Helsinki y sus modificaciones, guías CIOMS). Corresponde a la categoría de investigación sin riesgo de la OMS y se llevó a cabo bajo condiciones que aseguraron la confidencialidad de la información recabada y la preservación del anonimato de los pacientes (Ley 25.326). Finalmente cumple con la Ley 2624 de la Provincia de Córdoba y la disposición 40 del COEIS. Fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigaciones en Salud del Sanatorio Allende de Córdoba.

Resultados

Se incluyeron 67 pacientes con diagnóstico de IH, de los cuales 45 (67%) fueron de sexo femenino y 22 (33%) masculino. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 44 años (rango 14-85 años), observándose una mayor frecuencia a los 44 años para el sexo femenino (\bar{x} 44.9 años \pm DS 18.86), y a los 61 años para el sexo masculino (\bar{x} 54.5 años \pm DS 16.63).

El método de diagnóstico empleado con mayor frecuencia fue la RMN ($n = 62$, 93%), siendo

la cefalea el motivo que condujo a la solicitud del estudio de imagen en el 34% de los casos (Tabla 1).

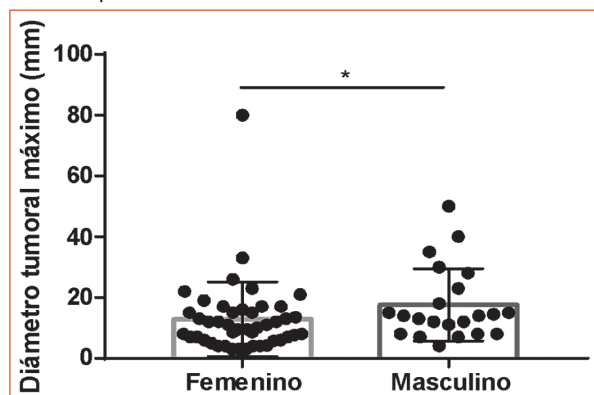
La mediana del tamaño tumoral de la totalidad de los IH incluidos fue de 12 mm (rango 3-80 mm), representando los macro IH el 58%. Tanto macro IH como micro IH fueron más prevalentes en el sexo femenino, siendo este predominio más marcado para las lesiones < 10 mm (32% vs. 9%) ($p = 0.05$). Al analizar el tamaño tumoral según el diámetro máximo, los hombres tuvieron lesiones significativamente más grandes que las mujeres (17.6 ± 12 mm vs. 12.8 ± 12.2 mm; $p = 0.04$) (Fig. 1).

Tabla 1 | Motivos de consulta que condujeron al diagnóstico de incidentalomas hipofisarios (IH)

	n (%)
Cefalea	22 (34)
Dolor cervical o facial	8 (12)
Deterioro de memoria	7 (11)
Vértigo	4 (6)
Síncope	4 (6)
Hipoacusia	3 (5)
Deterioro de marcha	3 (5)
Epilepsia	1 (1.5)
ACV*	1 (1.5)
Traumatismo encefálico	1 (1.5)
Confusión	1 (1.5)
Otros	10 (15)
Total	65 (100)

*ACV: accidente cerebro vascular

Figura 1 | Diámetro máximo al diagnóstico de acuerdo con el sexo. * $p = 0.0426$



En relación al aspecto imagenológico, las lesiones fueron predominantemente sólidas ($n = 46$, 69%), seguidas por las quísticas ($n = 11$, 16%), hemorrágicas ($n = 5$, 5.4%) y mixtas ($n = 5$, 5.4%). Con relación a la invasión extraselar, un 30% fueron Grados 3 y 4 de Hardy y un 45% mostraron extensión a senos cavernosos (Grados 1 a 4 de Knosp). Dentro de este último grupo, 7 (23.3%) casos se clasificaron como Grado 3, y 3 (10%) como Grado 4 de Knosp. En 61 (91%) pacientes se obtuvo el dato del registro del campo visual computarizado detectándose compromiso neurooftalmológico en el 21% de los casos. El análisis de correlación demostró una asociación positiva y estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral y la edad ($r = +0.31$, $p = 0.001$) (Fig. 2).

De los 67 IH estudiados, 61 (91%) fueron clínicamente no funcionantes, siendo los restantes ($n = 6$; 9%) prolactinomas. En la Tabla 2 se detallan las disfunciones hormonales hipofisarias que fueron descritas en la evaluación inicial de

Figura 2 | Correlación entre el tamaño de incidentalomas hipofisarios y la edad al diagnóstico

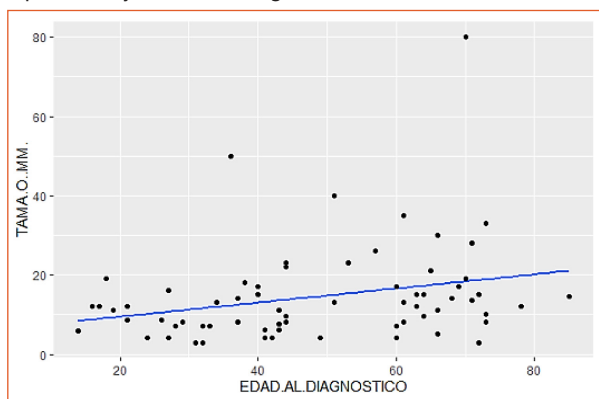


Tabla 2 | Frecuencia de disfunción endocrina

	n (%)
Ninguna	52 (78.6)
Hipopituitarismo	12 (18.18)
Parcial	9 (75)
Completo	3 (25)
Hipogonadismo	8 (12.1)
Insuficiencia Suprarrenal	6 (9)
Hipotiroidismo	5 (7.6)
Hiperprolactinemia por desconexión	4 (6)

66 pacientes de la serie. Se encontraron deficiencias en una o más hormonas hipofisarias en 13 (19.7%) casos, siendo el hipogonadismo hipogonadotrófico la disfunción endocrina más frecuente (12%), en tanto que en 3 (4.5%) pacientes se evidenció panhipopituitarismo. Se demostró hiperprolactinemia por desconexión en 4 (6%) de los pacientes con IH.

Del total de tumores se dispuso del seguimiento de 63 de ellos, de los cuales 16 (26%) fueron operados, siendo el procedimiento realizado con mayor frecuencia la cirugía vía transesfenoidal endoscópica ($n = 14$, 87.5%). El tratamiento médico fue de primera elección en 14 (22%) pacientes; el fármaco utilizado fue cabergolina en todos los casos, y la dosis media empleada de 2 mg semanales (DS 0.76 mg). Se optó por conducta expectante en el resto de los pacientes ($n = 33$, 52%).

Las complicaciones postquirúrgicas se presentaron en el 25% de los casos, con diabetes insípida permanente en 2 pacientes, secreción inadecuada de hormona antidiurética en uno y nuevos déficits hormonales hipofisarios en 2, uno de los cuales evolucionó con panhipopituitarismo residual. De los pacientes operados 6 (38%) tenían compromiso del campo visual, 13 (81%) eran macroadenomas, de los cuales 9 (75%) tenían extensión supraselar (Grados 3 y 4 de Hardy) y 11 (91%) tenían algún grado de invasión a senos cavernosos. El estudio de IHQ de las muestras tumorales de 10 pacientes reveló que 5 de éstas (50%) no expresaron inmunomarcación, 3 (30%) fueron adenomas plurihormonales, uno (10%) tuvo inmunomarcación focal para FSH y LH y uno (10%) fue hiperplasia focal.

De aquellos sometidos a cirugía, 8 (50%) evidenciaron remanente tumoral en el seguimiento postquirúrgico. De éstos, 4 (50%) recibieron intervención terapéutica adicional: tratamiento médico en 2 casos (25%), radioterapia en uno (12%) y tratamiento médico más radioterapia posterior en el cuarto (12%). Dos pacientes debieron ser reintervenidos quirúrgicamente en el seguimiento.

Entre los 37 (55%) pacientes sin tratamiento, 27 (73%) pudieron ser evaluados después de una mediana de seguimiento de 42 meses (rango 6-264 meses). La mayoría de los IH no evidenciaron cambios en el tamaño tumoral al final del seguimiento ($n=19$; 70%). En 3 (11%) pacien-

tes hubo reducción, en tanto que los restantes 5 (19%) mostraron aumento del tamaño tumoral, siendo 3 (11%) macro IH y 2 (8%) micro IH.

Discusión

En nuestra muestra de pacientes fue evidente una mayor frecuencia de macroincidentomas en la presentación. La prevalencia observada, si bien coincide con lo informado en series radiológicas^{5, 7, 8, 12}, difiere sustancialmente de lo reportado en series de autopsias^{5, 8, 12-14}. Esto podría explicarse ya que las exploraciones tanto de RMN como de TC no fueron focalizadas en la región selar, lo que pudo ocasionar la omisión de microlesiones⁵.

Encontramos una elevada proporción de macro IH en el sexo masculino, presentando los hombres lesiones significativamente más grandes que las mujeres. Asimismo, se demostró una relación positiva, aunque débil, entre el tamaño tumoral y la edad al diagnóstico. Las diferencias de sexo en cuanto al tamaño del incidentaloma han sido descritas en estudios recientes^{5, 8, 12, 13}. Fainstein Day y col. demostraron macroadenomas en el 63% de los 46 IH estudiados, con mayor prevalencia en el sexo masculino⁵, en tanto que Esteves y col. en su serie de 71 IH concluyeron que los hombres tenían más probabilidad de ser operados, en relación con una mayor prevalencia de macroadenomas no funcionantes².

En nuestro estudio encontramos invasión extraselar en cerca de un tercio de los casos, y casi la mitad de los pacientes evidenció extensión a senos cavernosos. El compromiso visual fue evidente en el diagnóstico en el 21% de los IH. En la serie de Iglesias y col., de 57 ANF incidentales, cerca de la mitad demostró extensión supraselar y el 28.1% presentó invasión a senos cavernosos. En cuanto a los defectos visuales, el 33% presentaba compresión quiasmática en la misma cohorte⁸. Otros reportes como el de Losa y col. y Fainstein Day y col. informaron una distribución similar a la nuestra en relación con la extensión extraselar y compromiso visual^{5, 15}.

Respecto a la evaluación endocrina, el hipopituitarismo estuvo presente en alrededor del 20% en el momento del diagnóstico. Esta prevalencia fue elevada, aunque menor a lo informado en otras series (36 al 41%)^{5, 7}, sugiriendo que en muchos casos los síntomas asociados al mismo pasan desapercibidos o no son referidos por el

paciente. Iglesias y col. reportaron a la deficiencia de GH y el hipogonadismo central como los ejes más comúnmente afectados, siendo la hiperprolactinemia por desconexión un hallazgo común⁸. Por el contrario, nuestros datos muestran que la disfunción endocrina más frecuente fue el hipogonadismo seguido de insuficiencia suprarrenal secundaria, en tanto se detectó hiperprolactinemia por desconexión en el 9% de los casos.

Las indicaciones más comunes para los estudios de imágenes iniciales en nuestra serie fueron las cefaleas, siguiendo en frecuencia dolor cervical o facial, deterioro de memoria, vértigo y síncope. La mayoría de los estudios describieron a la cefalea como el motivo más frecuente de solicitud de imágenes cerebrales^{2, 5, 8, 12, 15, 16}.

La asociación de las cefaleas con los IH continúa siendo un tema controvertido. Podría haber una relación causal con este síntoma, como sugiere una alta prevalencia de la resolución del dolor de cabeza en algunos pacientes luego de la cirugía y la mayor proporción de macroadenomas en series clínicas con relación a series de autopsias¹⁷. El mecanismo por el cual las lesiones hipofisarias se relacionarían con la cefalea no necesariamente se asocia con aspectos mecánicos, sino también con la hipersecreción hormonal e inflamación local¹⁸. Si existiera una clara asociación causal entre cefalea e IH, sería válido cuestionarse si es correcto definir estas lesiones como "incidentales".

La frecuencia descrita de ANF oscila entre el 77 al 81% en las diferentes series^{2, 5, 7, 19}. En nuestra cohorte, el ANF fue la lesión más común, mientras que el prolactinoma representó la hiperfunción endocrina más frecuente encontrada en el resto de los casos. Fainstein Day y col. reportaron hallazgos similares, siendo la mayoría de los casos macro IH clínicamente no funcionantes y que fueron posteriormente clasificados como gonadotropinomas o adenomas plurihormonales silentes en el análisis inmunohistoquímico⁵. Nuestros resultados de IHQ coinciden con los de estos autores.

En términos de tratamiento, casi la mitad de nuestros pacientes requirió intervención quirúrgica o tratamiento médico, similar a lo encontrado por Fainstein Day⁵, aunque la frecuencia de pacientes operados fue inferior a lo reportado en las demás series^{2, 5, 8}.

El 81% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente en nuestra cohorte fueron macro IH y la mayoría presentó extensión supra o paraselar al momento del diagnóstico. En la mitad de los casos, se evidenció remanente tumoral en el seguimiento postquirúrgico. Messerer y col. mostraron que los macro IH que eran asintomáticos tenían significativamente mejores tasas de resección completa y una función visual y endocrina postoperatoria preservada. Llegaron a la conclusión que los IH debieran beneficiarse de la cirugía antes de volverse sintomáticos¹².

Tras una mediana de seguimiento de 42 meses, la mayoría de nuestros IH que siguieron una conducta expectante no evidenciaron cambios en el tamaño tumoral, y de los que crecieron, la frecuencia de macro IH fue menor a lo reportado en la literatura. Huang y col. en una revisión de 14 series, sobre 648 pacientes, describieron agrandamiento tumoral en el 18.4%, no presentando cambios significativos en el tamaño del tumor el 71.1% durante varios años de observación²⁰. En relación con la dimensión inicial, se ha observado que el 10% de los 229 pacientes con microadenomas y el 23% de los 419 pacientes con macroadenomas, experimentó agrandamiento durante un período de observación de 1-8 años^{7, 8, 20}.

En conclusión, los incidentalomas hipofisarios se observan con frecuencia en la práctica clínica. Los avances recientes en la tecnología de imágenes han dado como resultado un aumento en la detección de estas lesiones. Sin embargo, la denominación “incidentaloma” ya fue cuestionada por Costello, quien introdujo el término “adenomas hipofisarios subclínicos”³.

En línea con lo anterior, y como hallazgos sobresalientes de nuestro estudio, destacamos que un porcentaje importante de pacientes se presentan como macroadenomas, surgiendo de la evaluación diagnóstica defectos del campo visual e hipopituitarismo que previamente fueran inadvertidos. Asimismo, predominaron el hipogonadismo e hipocortisolismo centrales dentro de los cuadros de disfunción endocrina al diagnóstico. Al hallar correlación entre la edad y el tamaño tumoral los síntomas podrían haber resultado enmascarados con aquellos derivados del envejecimiento fisiológico y ser subdiagnosticados. Además, una proporción no despreciable de los incidentalomas estudiados finalmente se sometió a cirugía. Si bien la mayoría de los tumores no operados permanecieron estables a través del tiempo, y el crecimiento representó un evento inusual, existió una alta frecuencia de lesiones clínicamente significativas.

En consecuencia, el adecuado control de las lesiones detectadas incidentalmente está ciertamente justificado, cuidando de no subestimar su potencial importancia clínica.

Agradecimientos: Agradecemos al resto de los integrantes del Departamento de Neuroendocrinología de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba quienes han participado en la recolección de la información y revisión del manuscrito. A los médicos endocrinólogos Gustavo A. Ortiz y Marina T. Bergoglio por aportar con casos clínicos. A la Srta. Yamile Ana por brindar asistencia en el procesamiento de datos y análisis estadístico para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:894-904.
2. Esteves C, Neves C, Augusto L, et al. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. *Pituitary* 2015; 18: 777-81.
3. Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *JAMA* 1990; 263: 2772-6.
4. Levalle O y col. Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas. *Rev argent endocrinol metab* 2006; 43 Mesa 3: 157-9.
5. Day, Patricia Fainstein, Guitelman M, Artese R, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2005; 7: 145-8.
6. Scangas GA, Laws Jr, ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2014; 17: 486-91.
7. Imran SA, Yip CE, Aldahmani PK, et al. Analysis and natural history of pituitary incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 1-9.

8. Iglesias P, Arcano K, Triviño V, et al. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. *Horm Metab Res* 2017; 49:654-9.
9. Hardy J. Trans sphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1369; 16: 185-217.
10. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33: 610-7.
11. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3888-921.
12. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. *Presse Med* 2021; 50: 104081.
13. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2012; 23: 543-53.
14. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101268.
15. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 735-42.
16. Kuo M, Maya MM, Bonert V, Melmed S. Prospective evaluation of incidental pituitary imaging findings in the Sella Turcica. *J Endocr Soc* 2021; 5: 1-8.
17. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 667-75.
18. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, et al. Headache and pituitary disease: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2013; 79: 760-9.
19. Ishii K, Abe I, Kameda W, et al. Clinical investigation of pituitary incidentalomas: A two-center study. *Intractable Rare Dis Res* 2019; 8: 239-44.
20. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary* 2018; 21: 162-7.