



REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

PSEUDOCÁPSULA EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS, REVISIÓN DEL TEMA

*Miguel Angel Esquivel Miranda^{1,3}
Elier Orlando De la O Ríos^{2,3}*

RESUMEN:

Los adenomas de hipófisis se encuentran entre las neoplasias intracraneales más frecuentes después de los gliomas y meningiomas. Estos tumores, los cuales en la mayoría de los casos son benignos, pueden ser no funcionantes o funcionantes en cuyo caso se manifestarán como síndromes clínicos endocrinológicos específicos dependiendo de la hormona secretada. Incluso algunos tumores hipofisarios asocian efectos de masa con alteraciones neurológicas secundarias. Se caracterizan por presentar una pseudocápsula histológica constituida por reticulina, que sirve como límite anatómico entre el tejido glandular normal y el tumor. Es más frecuente encontrada en tumores productores de prolactina y se encuentra íntegra principalmente en microadenomas de hipófisis puesto que conforme crece el tumor tiende a tornarse discontinua. La pseudocápsula ha cobrado importancia principalmente en el manejo quirúrgico, puesto que al tomar como referencia la pseudocápsula en resecciones extracapsulares, se obtienen mejores quirúrgicos en cuanto a menores índices de recidiva y de resecciones incompletas, al mismo tiempo que se logra conservar la función pituitaria.

PALABRAS CLAVE:

Neoplasias hipofisarias, procedimientos quirúrgicos, neurocirugía. Fuente: CeCS, BIREME.

1. *Médico Especialista en Neurocirugía, Hospital México, San José, Costa Rica.*
2. *Médico General, San José, Costa Rica* 3. *Programa de Investigación Neurocirugía y Órganos de los Sentidos (PINECOS) Universidad de Costa Rica. Correo electrónico elieror@gmail.com*
Recibido para publicación 22/02/2016

Acceptado 29/02/2016



ABSTRACT:

Pituitary adenomas are within the most frequent intracranial tumors after gliomas and meningiomas. These tumors that often are benign can be nonfunctioning or functioning. In the latter will manifest as specific clinical endocrine syndromes depending on the produced hormone. Other may associate a mass effect with secondary neurologic alterations. These adenomas are characterized by the presence of a histologic pseudocapsule made of reticulin and serves as an anatomic limit between the normal pituitary gland and the tumor. It's more frequently found in prolactin secreting adenomas and conserves its integrity more in microadenomas because as the tumor grows is more likely to be discontinued. The pseudocapsule is of great importance especially in the surgical manage of the tumor since its recognition during the surgical procedure in extracapsular resections has proven to result in better patient outcome, seen on lower incomplete resection rates and recurrence, as well as managing to preserve pituitary function.

KEY WORDS:

Pituitary neoplasms, surgical procedures, neurosurgery. **Source:** CeCS, BIREME.

Introducción

Los adenomas de hipófisis son el tercer tipo de tumor intracraneal más frecuente y representan el 11-15% de las neoplasias cerebrales^{14, 15, 16}. Recientemente, se ha estudiado la presencia de una pseudocápsula que envuelve a los adenomas de hipófisis y representa un límite entre el tumor y el tejido glandular normal. Diferente a la cápsula hipofisiaria propiamente, la cual expresa característicamente colágeno tipo IV.^{1, 2, 3}. Su importancia radica en que la identificación de la misma es útil en el manejo quirúrgico traducido en menores porcentajes de recidiva y de resecciones incompletas^{1, 2, 20}.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la bibliografía actual sobre el tema y exponer los principales hallazgos sobre la pseudocápsula en los adenomas de hipófisis.

Generalidades

La glándula pituitaria se localiza en la fosa hipofisial, en el centro de la silla turca, compuesta por dos lóbulos: uno anterior (adenohipófisis), el cual constituye dos tercios del tamaño de la glándula y el posterior (neurohipófisis), compuesto por axones neuronales hipotalámicos^{5, 6, 7}. Ésta glándula mide aproximadamente 15 x 10 x 6mm y pesa 500-900mg⁸. Se encuentra rodeada de estructuras importantes como los senos cavernosos lateralmente y superiormente el hipotálamo y el quiasma óptico^{5, 6, 9, 10}. Presenta una cápsula fuertemente adherida a la glándula pituitaria, la cual a su vez está en estrecho contacto con la pared medial del seno cavernoso, y expresa característicamente colágeno tipo IV^{11, 9, 12}. La hipófisis tiene un rol importante en la pubertad, la reproducción, la respuesta al estrés, el balance de sodio y agua, las contracciones uterinas, la lactancia, la función tiroidea, el crecimiento y la composición corporal, entre otros^{7, 13}.

Tumores hipofisarios

Los adenomas pituitarios usualmente son tumores benignos, los cuales corresponden al 15% de todas las neoplasias intracraneales correspondiendo al tercer tipo de tumor más frecuente, superado en frecuencia por los gliomas y meningiomas^{14, 15}. Se clasifican en microadenomas (menos de 1 cm de diámetro) y macroadenomas (igual o mayor a 1 cm de diámetro) éstos últimos corresponden al 40% de todos los adenomas pituitarios. Tanto los micro como los macro adenomas en ocasiones se presentan con hiposecreción de hormonas pituitarias y efectos espacio ocupantes (cefaleas, defectos visuales) por efecto compresivo^{6, 8, 14, 15}. Así mismo, los adenomas de hipófisis se distinguen en funcionantes (67%) y no funcionantes (33%)^{14, 15, 16}. Los adenomas funcionantes por su parte se clasifican de acuerdo con la hormona secretado por el tumor, los más frecuentes son los que secretan prolactina (prolactinomas, 28% de todos los adenomas), seguidos de los secretores de hormona de crecimiento (acromegalia, 23%) y los secretores de



hormona adrenocorticotropa (ACTH, 8%) cuyo trastorno produce un cuadro conocido como enfermedad de Cushing^{15, 16}.

Los prolactinomas son los más frecuentes de todos los adenomas de hipófisis. Se presentan principalmente durante la segunda, tercera y cuarta década de la vida^{14, 15}.

Los adenomas no funcionantes son usualmente más grandes y crecen más agresivamente que los que causan síndromes clínicos endocrinológicos, no son descubiertos hasta que se tornan muy grandes y presentan defectos neurológicos. El manejo en general de los tumores hipofisarios incluye observación, manejo médico, manejo quirúrgico y radioterapia^{16, 17}.

Seudocápsula de los adenomas pituitarios

Antecedentes

Se discute la presencia de la pseudocápsula desde los años treinta. Costello en 1936 mencionó por primera vez la existencia de una pseudocápsula histológica en los adenomas hipofisarios^{2, 18}. Posteriormente otros autores la describen como un límite bien definido entre el tumor y el tejido glandular normal^{1, 18, 19}.

Al inicio se planteó la hipótesis que la pseudocápsula estaba compuesta por células condensadas que rodeaban el tumor, con la característica de ir disminuyendo gradualmente en celularidad y aumentado en estroma conforme se aproximaba al tejido normal^{18, 19}. De la misma manera otros investigadores propusieron que la pseudocápsula no cubría completamente el tumor y sólo se observa en zonas focales de los límites del tumor^{19, 20, 21, 24}.

Características

Por medio de técnicas moleculares se observó que los adenomas derivan de una sola célula tumoral, la cual, con forme se multiplica y crece, va comprimiendo y desplazando el tejido que se encuentra alrededor. De tal forma que cuando alcanza un tamaño de 2-4 mm, el tejido que se encuentra en los bordes del tumor pasa a formar la pseudocápsula en los adenomas de hipófisis^{18, 20, 23}. Basado en la observación de microadenomas ACTH se han definido 4 etapas en la secuencia de formación de la pseudocápsula: 1. Ausencia de pseudocápsula histológica, 2. Compresión inicial del tejido que se encuentra alrededor, 3. Formación incompleta de pseudocápsula, 4. Emergencia de una pseudocápsula bien formada. Estas etapas suceden conforme el diámetro del adenoma aumenta de 1 a 4 mm^{24, 28, 30}.

Actualmente, se describe la pseudocápsula como una estructura compuesta por fibroblastos, fibras colágenas y condensaciones de pequeñas células en un fondo de material mixoide. Así mismo, por medio de inmunohistoquímica se encontró la expresión de colágeno tipo III principalmente, también conocido como reticulina [1, 2, 20]. Por lo que se considera como un envoltorio del múltiples capas de reticulina cubriendo la neoplasia y separándola del tejido normal. Lo que la convierten una verdadera cápsula quirúrgica, la cual puede distinguirse de forma endoscópica e histológicamente de los demás tejidos^{21, 22, 24}.

La integridad de la pseudocápsula depende del tipo de adenoma, tamaño y de la capacidad infiltrativa del mismo²². A pesar de que inicialmente se describió que a pesar de infiltrar tejidos cercanos, la porción que se encontraba en contacto con la glándula conservaba la pseudocápsula². Se ha observado que la pseudocápsula puede ser, igualmente invadida por células tumorales en algunos pacientes, siendo más frecuente en macroadenomas, en los cuales más del 40% de las pseudocápsulas presentan células tumorales viables [28]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en algunos tumores invasivos se ha visto que se conserva la pseudocápsula, por lo que no se puede generar un criterio claro sobre la capacidad de la pseudocápsula de contener el tumor y evitar la invasión local^{2, 20}.



Las pseudocápsulas en los microadenomas como ya se mencionó anteriormente, conservan su integridad y rodean el tumor por completo, mientras que las pseudocápsulas de tumores más grandes son por lo general discontinuas o interrumpidas [1, 19]. Una de las observaciones sobre el tamaño de los adenoma en cuanto a la integridad de la pseudocápsula es que por lo general está bien definida hasta que el diámetro del adenoma sobrepasa 2-3 cm^{1, 19, 22, 24, 30}.

La pseudocápsula de los adenomas pituitarios microscópicamente se puede observar con las siguientes morfologías¹:

1. Cápsula bien desarrollada que rodea completamente la masa tumoral
2. Envoltura fibrosa delgada
3. Tejido fibroso grueso
4. Membrana delgada de color medio amarillenta semejante a tejido normal
5. Calcificación y fibrosis densa.

Por otra parte, Wrightson en 1978 observó que el ancho la pseudocápsula usualmente mide de 0.5 a 1 mm medido en la lámina histológica^{19, 20, 29}.

En relación con la pseudocápsula y el tipo endocrinológico del adenoma, Teramoto et al en 1979 encontraron que los secretores de hormona de crecimiento (GH) y los no funcionantes eran los adenomas que más frecuentemente presentaban pseudocápsulas evidentes, al contrario de los secretores de prolactina (PRL) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [4]. No obstante, recientemente en uno de los estudios más importantes sobre el tema Lee et al en 2009, observaron la siguiente distribución: 70.9% de los adenomas que liberan PRL, 55.0% de los GH, 40.0% de los ACTH y 50.7% de los adenomas no funcionantes presentaban pseudocápsula^{1, 20, 30}.

Importancia Clínica

Debido a la presencia de una pseudocápsula histológica entre el tumor y el tejido hipofisario normal, la resección transesfenoidal de los adenomas se puede categorizar desde la perspectiva intracapsular o extracapsular. Así, una meta quirúrgica es remover el tumor completamente respetando la pseudocápsula, para asegurar una excisión completa^{2, 20, 22, 27, 29, 30}. Siendo uno de los procesos más críticos durante la cirugía la identificación de la misma como plano de disección^{22, 27, 29}.

El acceso transesfenoidal para cirugía pituitaria es seguro y sigue siendo la primera línea de tratamiento [28, 29]. La resección extracapsular ha ganado importancia durante los años por los resultados y beneficios que presenta en el manejo de tumores hipofisarios. Se refiere a una disección con un plano quirúrgico alrededor de la pseudocápsula de tal forma que se pueda realizar una disección y extracción en bloque del tumor. Y ésta no aumenta el riesgo de hipopituitarismo ni fuga de líquido cefalorraquídeo postoperatorio^{28, 29, 30}.

La pseudocápsula resulta de gran importancia en cuanto a los porcentajes de resección completa e índices de recidiva^{1, 20}. Se estableció que la resección extracapsular en los adenomas de hipófisis es el procedimiento quirúrgico óptimo para alcanzar mejores resultados^{28, 29}. Los porcentajes de resección completa en adenomas tipo II de Hardy modificado, fueron incluso de 90.6% en el grupo de resección extracapsular y de 65,5% en el grupo de resección intracapsular¹. De igual forma hubo diferencias significativas en los porcentajes de complicaciones y recurrencia; menores en el grupo de resección extracapsular¹. Además, se obtuvo tasas de curación mayores en los pacientes, en los que se les identificó la pseudocápsula y fue removida^{2, 20, 21}. De igual forma la resección extracapsular presenta la ventaja de orientación anatómica, remoción de un margen de seguridad, y disminución de riesgo de abrir la aracnoides y la fuga de líquido cefalorraquídeo^{28, 29, 30}. Existen varias técnicas para la disección extracapsular siendo una de las más recientes por medio de un hisopo de algodón para enuclear y separar el tumor (fig. 1)²⁵.

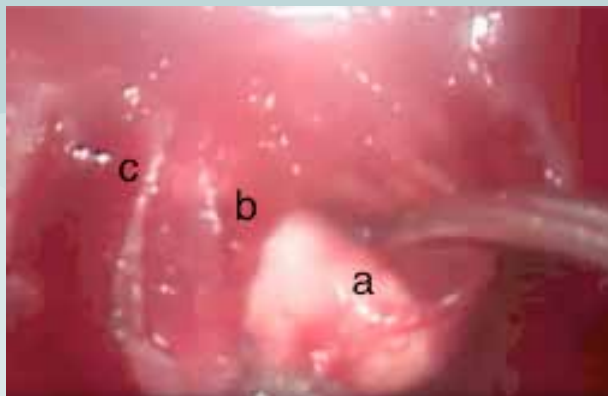


Figura núm. 1. Imagen endoscópica de una paciente operada de un microadenoma funcionante, portadora de una enfermedad de Cushing. Se identifica la lesión tumoral de color blanco (a), se realiza disección extracapsular completa. Se observa el tejido glandular normal que rodea el adenoma (b) y la duramadre (c).

Normalmente no se recomienda la resección capsular total por temor a insuficiencia pituitaria, como observó Chacko et al en 2003²⁶. No obstante, en estudios recientes no han encontrado diferencias significativas respecto a empeoramiento o mejoramiento de la función pituitaria en los pacientes sometidos a resección extracapsular^{1, 21, 26}.

La invasión de tejido glandular normal principalmente en macroadenomas nos muestra que incluso una resección extracapsular meticulosa no siempre es suficiente²⁸.

Conclusión

Los adenomas de hipófisis son tumores que ocasionalmente conllevan gran comorbilidad dependiendo de la producción hormonal y del efecto de masa que produzca. La principal vía de manejo es quirúrgica en la mayoría de las veces. El abordaje intracapsular a pesar de preservar la función pituitaria se asocia con resecciones incompletas. Por otra parte la técnica extracapsular ha tomado importancia y los resultados son definitivamente mejores comparados con los abordajes intracapsulares e incluso logrando preservar la función pituitaria. La pseudocápsula es una estructura muy importante que se tiene que tomar en cuenta durante el procedimiento quirúrgico y que permite distinguir entre el tejido tumoral y la glándula normal. A mayor tamaño del adenoma es menos probable la integridad de la pseudocápsula. Pese a los estudios, aún hay poca información sobre su composición y su importancia en la contención del tejido tumoral para evitar la invasión de tejidos cercanos.

Bibliografía

1. Lee, E. J., Ahn, J. Y., Noh, T., Kim, S. H. & Kim, T. S. (2009). Tumor tissue identification in the pseudocapsule of pituitary adenoma: should the pseudocapsule be removed for total resection of pituitary adenoma? *Neurosurgery*, 64, 62–69.
2. Jagannathan, J., Smith, R., Devroom, H. L., Vortmeyer, A. O., Stratakis, C. A., Nieman, L. K. & Oldfield, E. H. (2009). Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *J Neurosurg*, 111, 531–539.
3. Evans, T. (2011). La Cápsula Hipofisiaria: Revisión bibliográfica, Embriológica y Anatómica. *Neuroeje*, 24 (2), 43-46.



4. Teramoto, A., Sano, K., Osamura, R. Y. & Watanabe, K. (1979). Immunohistochemical observations of the pituitary adenomas with the use of enzyme-labelled antibody method on the residual pituitary gland and "capsule" of the adenoma in Japanese. *Neurol Med Chir.* 19, 895-902.
5. Ceylan, S., et al. (2011). Microsurgical anatomy of membranous layers of the pituitary gland and t expression of extracellular matrix collagenous proteins. *Acta Neurochir*, 153, 2435-2443.
6. Rhoton, A. (2011). Anatomy of the pituitary gland and the sellar region. En: Diagnosis and management of pituitary tumor. Thapar, K., Kovacs, K., Schithauer, B.W., Lloyd, R.V. (eds.) Humana Press Inc., Totowa, NJ. pp. 13-25.
7. Mihai, R. (2014). Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *SURGERY*, 32(10), 504-512.
8. Javorsky, B. R., Aron, D. C., Findling, J. W. & Tyrrell, J. (2011). Hypothalamus and Pituitary Gland. En: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th. Gardner D.G, Shoback D (eds.), McGraw-Hill., New York, USA. Edition. pp. 65-99.
9. Rassier, G., Pires, P., Laws, E., Paim, A. & Piltcher, O. (2009). The implications of microsurgical anatomy for surgical approaches to the sellar region. *Pituitary*, 12, 360-367.
10. Songtao, Q., Yuntao, L., Jun, P., Chuanping, H. & Xiaofeng, S. (2009). Membranous layers of the pituitary gland: histological anatomic study and related clinical issues. *Operative Neurosurgery*, 64, 1-10.
11. Gonçalves, M., De Oliveira, J., Williams, H., Alvarenga, R. & Landeiro, J. (2012). Cavernous sinus medial Wall: dural or fibrous layer? Systematic review of the literature. *Neurosurg Rev*, 35, 147-154.
12. Kursat, E., Yilmazlar, S., Aker, S., Aksoy, K. & Oygucu, H. (2008). Comparison of lateral and superior walls of the pituitary fossa with clinical emphasis on pituitary adenoma extension: cadaveric-anatomic study. *Neurosurg Rev*, 31, 91-99.
13. Veldhuis, J. D. (2013). Changes in Pituitary Function with Aging and Implications for Patient Care *Nat. Rev. Endocrinol*, 9, 205-215.
14. Zada, G., Woodmansee, W., Kaiser, U. & Laws, E. (2011). Pituitary Adenomas. En: Primary Central Nervous System Tumors. [Current Clinical Oncology](#). Norden, A, Reardon, D, Wen, P (eds.) Springer Science + Business Media LLC, New York, USA. 377-400.
15. Aflorei, E. & Korbonits, M. (2014). Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*, 117, 379-394.
16. Lien, W. & Chen, J. (2011). Pituitary Adenomas. En: Shaped Beam Radiosurgery: State of the Art. De Salles A, Gorgulho A, Agazaryan N, Slotman B, Selch M, Burwick A, Schulz R (eds.) Springer-Verlag., Berling, *Heidelberg*, 113-125



17. Mayson, S. & Snyder, P. (2014). Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*, 117, 429-436.
18. Costello, R. T. (1936). Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol*, 12, 205-216.
19. Wrightson, P. (1978). Conservative removal of small pituitary tumours: is it justified by the pathological findings? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41, 283-289.
20. Qu, X., Xu, G., Qu, Y. & Song, T. (2011). The pseudocapsule surrounding a pituitary adenoma and its clinical significance. *J Neurooncol*, 101, 171-178.
21. Ceylan, S., Cabuk, B., Koc, K., Anik, I. & Vural, C. (2013). Endoscopic distinction between capsule and pseudocapsule of pituitary adenomas. *Acta Neurochir*, 155, 1611-1619.
22. Qu, X., Yang, J., Sun, J. D., Mou, C. Z., Wang, G. D., Han, T., et al. (2011). Transsphenoidal pseudocapsule-based extracapsular resection for pituitary adenomas. *Acta Neurochir*, 153, 799-806.
23. Kitano, M. & Taneda, M. (2008). Capsule plication as a protective measure against post-operative intracapsular haematoma formation following trans- sphenoidal removal of pituitary macroadenoma. *Acta Neurochir (Wien)*, 150, 797-802.
24. Oldfield, E. H. & Vortmeyer, A. O. (2006). Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors. *J Neurosurg*, 104, 7-19
25. Prevedello, D., et al. (2013). Extracapsular dissection technique with cotton swab for pituitary adenomas through an endoscopic endonasal approach - How I do it. *Acta Neurochir*, 155, 1629-1632.
26. Chacko, A. G., Chacko, G., Seshadri, M. S. & Chandy, M. J. (2004). The 'capsule' of pituitary macroadenomas represents normal pituitary gland: A histopathological study. *Br J Neurosurg*, 17, 213-218.
27. Cappabianca, P., Cavallo, L., Solari, D., Stagno, V., Esposito, F. & De Angelis, M. (2014). Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Adenomas. *World Neurosurgery*, 82(65), 3-11.
28. Lee, J., Bohman, L. & Bergsneider, M. (2014). Contemporary neurosurgical techniques for pituitary tumor resection. *J Neurooncol*, 117, 437-444.
29. Kim, E., Ku, C., Lee, E. & Kim, S. (2015). Extracapsular en bloc resection in pituitary adenoma surgery. *Pituitary*, 18, 397-404.
30. Dallapiazza, R., Oldfield, E. & Jane, J. (2015). Surgical management of Cushing's disease. *Pituitary*, 18, 211-216