

3 11232
24'



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.**

**"RESULTADOS DE MICROSCOPIA
ELECTRONICA E INMUNOHISTOQUIMICA
EN TUMORES HIPOFISIARIOS"**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N :**

N E U R O C I R U G I A

P R E S E N T A :

DR. ROBERTO CASTILLO SERRANO



ISSSTE

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

A.- CARATULA

B.- ASESORES

C.- DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS .

I.- RESUMEN

II.- INTRODUCCION Y ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS

III.-MATERIAL Y METODOS

IV.- RESULTADOS

V.- ANALISIS

VI.-CONCLUSIONES

VII.- BIBLIOGRAFIA

RESUMEN: EN EL PRESENTE TRABAJO NOS PROPONEMOS CONOCER LA FRECUENCIA CON QUE OCURREN LOS DIVERSOS TIPOS DE TUMOR HIPOFISIARIO EN NUESTRO HOSPITAL BASADOS EN LA CLASIFICACIÓN ACTUAL APOYADA EN ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA (INHQ) Y MICROSCOPIA ELECTRONICA (ME). LOS ESTUDIOS DE MICROSCOPIA DE LUZ (ML), ME E INHQ SE REALIZARON EN LAS PIEZAS QUIRÚRGICAS OBTENIDAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA HIPOFISIARIA SEA ESTA POR VÍA TRANSCRANEANA O TRANSENFENOIDAL DURANTE EL LAPSO COMPRENDIDO ENTRE MARZO DE 1988 Y FEBRERO DE 1990 .

SE REALIZA UN ANALISIS DE 45 PACIENTES: 23 FEMENINOS Y 22 MASCULINOS , EN QUIÉNES AL TÉRMINO DEL ESTUDIO SE LES HABÍA EFECTUADO UN TOTAL DE 73 ABORDAJES QUIRÚRGICOS DE LA LESIÓN, PROMEDIO DE 1.6 CIRUGÍAS POR ENFERMO.

A LA ML EL TUMOR MÁS FRECUENTE FUÉ EL CROMÓFOBO CON 51%, SEGUIDO DEL MIXTO (CROMÓFOBO Y ACIDOFILO) CON 29%.

LA INHQ ARROJÓ QUE EL TUMOR MÁS FRECUENTE DE ESTA SERIE ES EL PRODUCTOR DE HORMONAS GLICOPROTEICAS CON 44% , SEGUIDO DEL PRODUCTOR DE PROLACTINA 20% .

LA ME NOS INFORMÓ QUE EL GRUPO DE CÉLULAS NULAS - ONCOCITOMA ES EL MÁS FRECUENTE CON 31% DE LOS CASOS, MIENTRAS QUE EL ADENOMA PRODUCTOR DE PROLACTINA OCUPÓ EL SEGUNDO LUGAR CON 24% .

PALABRAS CLAVE : ADENOMA HIPOFISIARIO , FRECUENCIA , ESTUDIOS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA , MICROSCOPIA DE LUZ , INMUNOHISTOQUÍMICA .

SUMMARY : IN THE PRESENT WORK WE TRIED TO KNOW THE FREQUENCY OF OCCURRENCE WE HAVE , OF THE DIFFERENT TYPES OF PITUITARY TUMORS IN OUR HOSPITAL , THIS BASED ON THE ACTUAL CLASSIFICATION SUPPORTED IN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES (INHQ)AND ELECTRONIC MICROSCOPY (ME).

THESE STUDIES WERE PERFORMED ON THE SURGICAL PIECES OBTAINED FROM THE PATIENTS SUBMITTED TO PITUITARY SURGERY THROUGH TRANSCRANIAL OR TRANSPHENOIDALLY ROUTE , DURING THE TIME BETWEEN MARCH OF 1988 AND FERRERY 1990 .

WE PERFORMED AN ANALYSIS OF 45 PATIENTS: 23 FEMALE AND 22 MALE , A TOTAL OF 73 SURGICAL APPROACHES WERE ALREADY PERFORMED ON THESE PATIENTS AT THE COMPLETION OF THE REVIEW , AN AVERAGE OF 1.6 OPERATIONS PER PATIENT.

AL THE LIGHT MICROSCOPY (ML) THE MOST FREQUENT TUMOR FOUND WAS CROMOPHOBIC 51% , FOLLOWED BY THE MIXED (CROMOPHOBIC AND ACIDOPHILIC)29% .

THE INHQ STUDIES FOUND THE MOST FREQUENT TUMOR WAS THE PRODUCTOR OF GLYCOPROTEINS (44%) , FOLLOWEDBY THE PROLACTIN CELL ADENOMA (20%) .

BY ME THE GROUP OF NULL CELL- ONCOCYTOMAS WAS THE MOST FREQUENT 31% , FOLLOWED BY PROLACTIN CELL ADENOMA 24% .

KEY WORDS : PITUITARY ADENOMA , FREQUENCY , LIGTH MICROSCOPY , IMMUNOHISTOCHEMICAL , ELECTRONIC MICROSCOPY .

INTRODUCCION : LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS CONSTITUYEN LOS ÚNICOS VERDADEROS ADENOMAS DE LA CAVIDAD CRANEANA¹ Y SU IMPORTANCIA ES TAL CUE EN 1000 GLANDULAS HIPOFISIARIAS ASINTOMATICAS EXAMINADAS EN AUTOPSIA SE REPOR- TÓ UNA INCIDENCIA DE 22.4 % DE MICROADENOMAS NO DETECTADOS² , Y REPRESENTAN APROXIMADAMENTE DEL 10-15% DE LOS TUMORES INTRACRANEANOS .

EN EL MOMENTO PRESENTE DESCOHOCEMOS LA FRECUENCIA CON QUE OCURREN LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMOR HIPOFISIARIO EN NUESTRO HOSPITAL, SITUACIÓN QUE SE PRESENTA EN CASI TODO MÉXICO .

LO ANTERIOR ES DEBIDO A LA CARENCIA DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS CON LOS ANTISUEROS ESPECÍFICOS PARA IDENTIFICAR CADA HORMONA, Y LA DIFICULTAD PARA CONTAR CON MICROSCOPIA ELECTRONICA , ESTO, EN PARTE DEBIDO A LA FALTA DE RECURSOS MATERIALES , QUE SON OBLIGATORIOS EN LA ACTUALIDAD PARA DIAGNOSTICAR Y CLASIFICAR LOS DIVERSOS TUMORES HIPOFISIARIOS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN ACTUAL³ , BASADA EN ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA (INHO) Y DE MICROSCOPIA ELECTRONICA (ME) .

EN EL PRESENTE TRABAJO NOS PROPONEMOS ESCLARECER LA FRECUENCIA CON QUE OCURREN EN NUESTRO HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE, CIUDAD DE MÉXICO, LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMOR HIPOFISIARIO BASADOS EN LOS REPORTES HISTOPATOLÓGICOS DE ESTUDIOS DE INHO Y ME REALIZADOS Y ESTUDIADOS EN LA UNIVERSIDAD DE TORONTO, CANADA EN EL LABORATORIO A CARGO DEL DR. KALMAN KOVACS , HOSPITAL SAINT MICHAEL CON LA COLABORACIÓN DEL NEUROPATOLOGO DE NUESTRO HOSPITAL , DR. FÉLIX ESPINOZA.

ESTOS RESULTADOS FUERON OBTENIDOS DE LAS MUESTRAS DE TUMOR HIPOFISIARIO DE LOS PACIENTES OPERADOS EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO DE 1988 Y FEBRERO DE 1990 .

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS

ADENOMA DE CELULAS PRODUCTORAS DE PROLACTINA (PRO).-EL PROLACTINOMA DENSAMENTE GRANULADO ES GENERALMENTE ACIDOFILO, PERO EL ESCASAMENTE GRANULADO ES GENERALMENTE CROMOFORO .SE COMPONEN DE CÉLULAS OVALES CON ABUNDANTE CITOPLASMA , LOS POCO GRANULADOS SE COMPONEN DE CELULAS POLIEDRICAS DE NÚCLEO IRREGULAR Y PRESENTA COMO CARACTERÍSTICA IMPORTANTE EL FENÓMENO DE " EXOCITOSIS ERRÁTICA " , ESTO MAS EVIDENTE EN EL ESCASAMENTE GRANULADO. POSEEN RETICULO ENDOPLASMICO RUGOSO (RER) PROMINENTE EN FORMACIONES QUE SEMEJAN REMOLINOS. ENTRE LOS DOS , ES MÁS FRECUENTE EL ESCASAMENTE GRANULAR.

ADENOMA DE CELULAS PRODUCTORAS DE HORMONA DE CRECIMIENTO (H DE C).- EL DENSAMENTE GRANULADO Y EL ESCASAMENTE GRANULADO OCURREN CON CASI LA MISMA FRECUENCIA , A DIFERENCIA DEL PROLACTINOMA. LOS DENSAMENTE GRANULADOS SON POR LO GENERAL ACIDOFILOS AL MICROSCOPIO DE LUZ (ML)MIENTRAS - QUE LOS POCO GRANULADOS SON CROMOFOBOS . LOS DENSAMENTE GRANULADOS POSEEN NÚCLEO CENTRAL Y REDONDO, CITOPLASMA BIEN DESARROLLADO ASÍ COMO EL RER Y EL COMPLEJO DE GOLGI . LOS GRANULOS DE SECRESION MIDEN ENTRE 300 Y 600 NM LAS CELULAS SEMEJAN A LOS SOMATOTROPOS NORMALES A DIFERENCIA DE LOS POCO GRANULADOS QUE PRESENTAN DIFERENTES TAMAÑOS CELULARES, POSEEN NÚCLEO IRREGULAR , MUY CELULARES , RER BIEN DESARROLLADO IGUAL QUE EL COMPLEJO DE GOLGI ; PRESENTAN ASI MISMO UNA ESTRUCTURA PECULIAR LLAMADA " CUERPO FIBRO EN LA CONCAVIDAD DEL NÚCLEO .

MIXTO- CELULAS PRODUCTORAS DE PRO. -CÉLULAS PRODUCTORAS DE H DE C..- ES EL ÚNICO ADENOMA QUE OCURRE REGULARMENTE COMPUESTO POR DOS CÉLULAS ADENOHIPOFISIARIAS POR SEPARADO. POR LO TANTO ESTÁ COMPUESTO POR DOS CÉLULAS DISTINTAS : LAS CÉLULAS QUE PRODUCEN PRO. Y LAS QUE PRODUCEN H DE C.

SE ENCUENTRAN ASOCIADOS A AUMENTO PLASMÁTICO DE H DE C. , ACROMEGALIA O GIGANTISMO . LOS NIVELES DE PRO. PUEDEN ESTAR ELEVADOS CON O SIN SÍNTOMAS ASOCIADOS.

A LA ML. PUEDEN SER DESDE ACIDOFILOS A CROMOFOBOS, PAS NEGATIVOS .

LA TÉCNICA DE INMUNOPEROXIDASA DEMUESTRA HDE C. EN EL CITOPLASMA EN ALGUNAS CÉLULAS Y PRO. EN OTRAS. LAS CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES SON IDÉNTICAS AL ADENOMA PRODUCTOR DE H DE C. O AL QUE PRODUCE PRO. PUEDEN HABER VARIACIONES DE DENSAMENTE GRANULADOS A ESCASAMENTE GRANULADOS .

ADENOMA DE CÉLULAS TRONCALES ACIDOFILAS .- A DIFERENCIA DE LOS ADENOMAS ANTERIORES FORMADOS POR CÉLULAS MADURAS , ESTOS ADENOMAS ESTÁN COMPUESTOS POR UN TIPO SINGULAR DE CÉLULA INMADURA QUE TIENE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DEL ADENOMA PRODUCTOR DE H DE C. Y DEL PRODUCTOR DE PRO.

SE PIENSA QUE ESTE TIPO DE CÉLULA INMADURA ES LA PRECURSORA DE LOS DOS TIPOS DE CÉLULAS ACIDOFILAS. LOS PACIENTES PORTADORES DE ESTE TIPO DE ADENOMA NO TIENEN MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ACROMEGALIA , POR LO TANTO SE PRESENTA COMO TUMOR "NO FUNCIONAL" . AL ML. SE COMPORTAN COMO CROMOFOBOS PAS NEGATIVOS , LA INHO. DEMUESTRA GRANULOS DE PRO. O DE H DE C. , OCASIONALMENTE AMBOS TIPOS DE GRANULOS PUEDEN SER VISTOS EN LA MISMA CÉLULA . MUCHAS CÉLULAS POSEEN CUERPO FIBROSO Y ABUNDANTES CENTRIOLOS VISTOS EN EL ADENOMA PRODUCTOR DE H DE C.

ADENOMA DE CÉLULAS MAMOSOMATOTROPAS ; ESTOS , COMO LOS ADENOMAS MIXTOS PRODUCTORES DE PRO. Y H DE C. , Y EL ADENOMA DE CÉLULAS TRONCALES ACIDOFILAS , ES CAPAZ DE PRODUCIR TANTO HDE C. COMO PRO. OCURREN MAS FRECUENTEMENTE EN VARONES E INVARIABLEMENTE SE ENCUENTRA ASOCIADO A ACROMEGALIA O GIGANTISMO Y PRO. LIGERAMENTE ELEVADA . SON LESIONES INTRASELARES BIEN CIRCUNSCRITAS Y DE LENTO CRECIMIENTO . LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Y MORFOLÓGICAS HAN SIDO ESTUDIADAS EXTENSAMENTE POR LA DRA. HORVATH. AL ML. SON FRECUENTEMENTE ACIDOFILOS, ALGUNOS CROMOFOBOS, PAS NEGATIVOS LA INMUNOPEROXIDASA DETECTA AMBAS HORMONAS (Hde C. Y PRO.) EN LA MISMA CÉLULA. LA ME. REVELA UN TUMOR MONOMORFO, BIEN DIFERENCIADO, DENSAMENTE GRANULADO, CON CÉLULAS POLIEDRICAS DE NÚCLEO UNIFORME Y ESFERICO CON RER BIEN DIFERENCIADO, GRANDES COMPLEJOS DE GOLGI, NÚMERO VARIABLE DE CUERPOS FIBROSOS, UN MARCADOR ULTRAESTRUCTURAL ES LA PRESENCIA DE MATERIAL ELECTRODENSO EXTRACELULAR O EN LAS SUPERFICIES VASCULARES.

ADENOMA DE CELULAS CORTICOTROPAS.- ESTÁN ASOCIADOS A PRODUCCIÓN EXCESIVA DE HORMONA ADRENOCORTICOTROPICA (ACTH.), Y LETA LIPOPROTEÍNAS (B-LPH.), Y ENDORFINAS O BIEN, PUEDE SER "SILENCIOSO". ESTOS TUMORES ESTÁN ASOCIADOS A ENFERMEDAD DE CUSHING O SÍNDROME DE NELSON; LOS QUE SON HORMONALMENTE FUNCIONALES ASOCIADOS A ENFERMEDAD DE CUSHING SON GENERALMENTE MICROADENOMAS, DE COLOR VIOLÁCEO Y MUY VASCULARISADOS. LOS ASOCIADOS A SÍNDROME DE NELSON SON GENERALMENTE MACROADENOMAS CON SIGNOS DE INVASIÓN LOCAL. A LA ML. SON BASOFILOS, PAS POSITIVOS. LOS "SILENCIOSOS" SON CROMOFOBOS O BASOFILOS. LA INHO. DEMUESTRA ACTH, B-LPH, Y ENDORFINAS. AL ME. ESTOS ADENOMAS RECUERDAN AL CORTICOTROPO NORMAL. LOS CAMBIOS HIALINOS DE CROOKE ES UNA ALTERACIÓN EN EL CITOPLASMA DE LOS CORTICOTROPAS PRODUCIDO POR HIPERCORTISOLISMO DE CUALQUIER CAUSA.

ADENOMAS DE CÉLULAS GONADOTROPAS.- SON TUMORES POCO FRECUENTES QUE PRODUCEN HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH), HORMONA LUTEINIZANTE (LH) O SOLAMENTE FSH. PUEDE SURGIR ESTE TUMOR EN PACIENTES CON HIPOGONADISMO DE LARGA EVOLUCIÓN. A LA ML. SON CROMOFOBOS, NO TIENEN UN PATRÓN ULTRAESTRUCTURAL CARACTERÍSTICO AL ME., LA INMUNOPEROXIDASA DEMUESTRA FSH Y/O LH EN EL CITOPLASMA. EN ALGUNOS CASOS LA MORFOLOGÍA ES MUY SIMILAR AL DE UN GONADOTROPO NORMAL, EN OTRAS OCASIONES LA APARIENCIA ES MUY INMADURA

E INDIFERENCIADA. LOS GRANULOS SON ESCASOS, ESFERICOS Y MIDEN DE 100 A 250 NM. DE DIAMETRO.

SE HA DESCRITO UNA DICOTOMIA LIGADA AL SEXO POR LOS DRs. HORVATH Y KOVACS DE TAL FORMA QUE VIENDO EL TUMOR SE PUEDE RECONOCER EL SEXO DEL PACIENTE.

ADENOMA DE CÉLULAS TIROTROPAS .- SON TUMORES RAROS SE OBSERVAN OCASIONALMENTE EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO DE LARGA EVOLUCIÓN . SE SUSPECHA DE UN DEFECTO EN LA RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA COMO GÉNESIS PRINCIPAL. RARAMENTE SE OBSERVA HIPERTIROIDISMO DEBIDO A CONCENTRACIONES PLASMATICAS ALTAS DE TSH SECUNDARIO A UN ADENOMA DE CÉLULAS TIROTROPAS . AL ML. SON CROMOFOBOS , LA INHQ PUEDE SER POSITIVA PARA TSH , PERO ALGUNAS VECES NO SE DETECTA LA HORMONA . EN EL ME. EL ADENOMA SEMEJA UN GONADOTROPO CON GRANULOS DE SECRECION DISPERSOS DE TAMAÑO ENTRE 100Y 200 NM. Y CERCANOS A LA MEMBRANA CELULAR .

ADENOMA PLUROHORMONAL .- PRODUCEN MÁS DE UNA HORMONA ADENOHIPOFI-SIARIA . PUEDEN SER MONOMORFOS O PLUROMORFOS . EN LOS MONOMORFOS UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS PUEDE PRODUCIR DOS O MÁS HORMONAS.

EN LOS PLURIMORFOS CADA CÉLULA DIFERENTE PUEDE CONTENER UNA O MÁS HORMONAS , MÁS FRECUENTEMENTE TSH Y H DE C. PUEDE HABER PRODUCCIÓN DE HORMONAS SIN CORRELACIÓN CLÍNICA DEBIDO A QUE ESTAS SON INMUNOREACTIVAS PERO NO BIOACTIVAS. LA CITOGÉNESIS DE ESTOS ADENOMAS ESTÁ INCOMPLETAMENTE ENTENDIDO. ALGUNAS ASOCIACIONES SON HDE C Y PRO. Ó TSH Y PRO. , LO QUE SUGIERE QUE POSIBLEMENTE PROVENGAN DE UNA CÉLULA PRECURSORA EN COMÚN .

ADENOMA DE CELULAS NULAS (NULL CELL) .- CERCA DE UN 25% DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS NO DEMUESTRAN CLÍNICA, BIOQUIMICA NI INMUNOHISTOLOGICAMENTE EVIDENCIA DE PRODUCCION HORMONAL.

SON BIOQUÍMICAMENTE SILENCIOSOS , Y POR ELLO PERMITE UN CRECIMIENTO TUMORAL IMPORTANTE DE TAL MANERA QUE SE PUEDEN MANIFESTAR POR DATOS DE EFEC-

-TO DE MASA . PUEDEN CAUSAR HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A DISTORSIÓN DEL TALLO HIPOFISIARIO QUE OCASIONA INTERFERENCIA CON EL ENVÍO DEL FACTOR INHIBIDOR DE PROLACTINA (PIF) . SON MÁs COMUNES EN LA POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA . A LA ML. SON CROMOFOBOS . LA INHO. REVELA ALGUNOS GRANULOS DE SECRECION POSITIVOS PARA ALFA-SUBUNIDAD (A-SUBU.) U OTRAS HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS . AL ME. ESTÁN COMPUESTOS POR CÉLULAS IRREGULARES, DE NÚCLEO PLEOMORFICO Y CITOPLASMA ESCASO . LA TRANSFORMACION ONCOCÍTICA SE REFIERE AL INCREMENTO EN VOLUMEN Y NÚMERO DE LAS MITOCONDRIAS . LA ME. ES NECESARIA PARA EL DIAGNOSTICO OBSERVANDO LA GRAN CANTIDAD DE MITOCONDRIAS CON FOSFORILACIÓN OXIDATIVA INSUFICIENTE O DEFECTUOSA .

CLASIFICACION DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS

ADENOMA PRODUCTOR DE PROLACTINA

ESCASAMENTE GRANULAR

DENSAMENTE GRANULAR

ADENOMA DE CÉLULAS PRODUCTORAS DE HORMONA DE CRECIMIENTO

ESCASAMENTE GRANULAR

DENSAMENTE GRANULAR

MIXTO- CÉLULAS DE PROLACTINA- CÉLULAS DE HORMONA DE CRECIMIENTO

ADENOMA DE CÉLULAS TRONCALES ACIDOFILAS

ADENOMA DE CELULAS MAMOSOMATOTROPAS.

ADENOMA DE CELULAS CORTICOTROPAS

ESCASAMENTE GRANULAR

DENSAMENTE GRANULAR

ADENOMA DE CÉLULAS GONADOTROPAS

ADENOMA DE CÉLULAS TIROTROPAS

ADENOMA PLURIHORMONAL

ADENOMA DE CÉLULAS NULAS (NULL CELL)

ONCOCITOMAS .

BASADO EN HORVATH Y KOVACS³.

MATERIAL Y METODO : SE INCLUYERON EN EL ESTUDIO TODOS LOS PACIENTES DE AMBOS SEXOS , SIN IMPORTAR EDAD , QUE FUERON INTERVENIDOS DE CIRUGÍA HIPOFISIARIA EN EL HOSP. REG. " 20 DE NOVIEMBRE " ISSSTE Cd. DE MÉXICO , EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO DE 1988 Y FEBRERO DE 1990 .

SE INCLUYERON LAS MUESTRAS DE TEJIDO HIPOFISIARIO TUMORAL EXTRAÍDO MEDIANTE CIRUGÍA TRANSENFENOIDAL O TRANSCRANEANA TRANSFRONTAL .

EL TEJIDO ASÍ OBTENIDO SE INCLUYÓ EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO O RECÍEN OBTENIDA LA MUESTRA , EN FORMOL PARA FIJACIÓN EN PARAFINA Y POSTERIORMENTE SE ESTUDIARON CON MICROSCOPIA DE LUZ EN NUESTRO HOSPITAL Y DE ESTOS FRAGMENTOS SE TOMARON PARA ESTUDIO EN INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL EXTRANJERO. OTROS FRAGMENTOS DEL TUMOR SE INCLUYERON EN GLUTARALDEHÍDO PARA ESTUDIO EN MICROSCOPIA ELECTRONICA (ME.).

AMBOS TIPOS DE MUESTRAS FUERON ESTUDIADOS EN LA UNIVERSIDAD DE TORONTO, CANADA EN EL LABORATORIO A CARGO DEL DR. KALMAN KOVACS EN EL HOSPITAL - SAINT MICHAEL .

FUERON EXCLUIDOS TODOS AQUELLOS CASOS EN QUE NO SE OBTUVO MUESTRA DE TEJIDO O ESTA FUÉ INSUFICIENTE , O BIEN DEBIDO A PROBLEMAS TECNICOS DE FIJACIÓN O DE PROCESO LA MUESTRA NO FUÉ APROPIADA PARA SU CORRECTA INTERPRETACIÓN POR EL PATOLOGO .

NO SE EXCLUYERON LOS CASOS QUE FUERON OPERADOS DURANTE ESTE PERIODO Y QUE REPRESENTABAN RECURRENCIAS DE CIRUGÍAS EFECTUADAS EN AÑOS PREVIOS A LO QUE ABARCÓ PROPIAMENTE EL PERIODO DE ESTUDIO . EN NINGÚN CASO OCURRIÓ TRATAMIENTO RADIOTERAPICO PREVIO AL TRATAMIENTO QUIRURGICO . EN CINCO CASOS EL DIAGNOSTICO DEFINITIVO FUÉ DIFERENTE AL DE ADENOMA HIPOFISIARIO , POR LO QUE SE ELIMINARON TODOS ESTOS CASOS. TODOS LOS PACIENTES FUERON ESTUDIADOS POR EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA EN EL PREOPERATORIO Y TAMBIÉN SE EFECTUARON ESTUDIO NEURO-OFTALMOLOGICO Y ASÍ MISMO SE REALIZARON RADIOGRAFIAS SIMPLES DE CABEZA , SENOS PARANASALES , TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE CRÁNEO Y CORTES CORONALES DE SILLA TURCA Y EN MUCHOS CASOS ANGIOGRAFÍA .

RESULTADOS.- SE LLEVARON A CABO LOS ESTUDIOS DE INHO, ML YME EN 45 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA HIPOFISIARIA EN EL LAPSO MENCIONADO. 23 PACIENTES FUERON DEL SEXO FEMENINO CON UNA EDAD PROMEDIO DE 38 AÑOS Y 22 PACIENTES MASCULINOS CON UNA EDAD PROMEDIO DE 42 AÑOS. EN LOS 45 PACIENTES SE HABÍAN EFECTUADO AL TÉRMINO DE LA REVISIÓN UN TOTAL DE ATAQUE A LA LESIÓN, LO QUE NOS ARROJÓ UN PROMEDIO DE 1.6 CIRUGÍAS POR PACIENTE, A 28 PACIENTES SE LES HABÍA REALIZADO SOLAMENTE UN PROCEDIMIENTO QUIRURGICO (62.2%), LOS PACIENTES RESTANTES TENÍAN DOS O MÁS CIRUGÍAS.

SOLAMENTE 6 PACIENTES (13%) POSEÍAN TUMORES SELARES Estrictamente, LOS RESTANTES 39 PACIENTES (87%) POSEÍAN TUMORES MACROADENOMAS (MAS DE 1 CM DE DIAMETRO) CON EXTENSIONES SUPRA, PARA. O INFRASELARES EN UN GRADO MAYOR O IGUAL AL IIB DE LA CLASIFICACIÓN APOYADA EN ESTUDIOS RADIOLOGICOS DE HARDY Y MODIFICADA POR WILSON⁴.

AFECCIÓN VISUAL QUE EN GRADO VARIABLE SE ENCONTRABA PRESENTE EN 34 PACIENTES(75.5%) Y UN TRASTORNO HORMONAL EVIDENTE SE HALLÓ EN 26 ENFERMOS(58%) MIENTRAS QUE 19 PACIENTES(42%) PRESENTABAN EVOLUCIÓN HORMONAL " SILENCIO-SA ". LA ML. INFORMÓ 23 TUMORES CROMÓFOBOS (51%), 13 TUMORES MIXTOS - ACIDOFILOS Y CROMOFOSOS (29%), 6 ACIDOFILOS (13%), 1 BASOFILO (2%), 1 BASOFILO Y CROMOFORO (2%) Y TEJIDO NORMAL EN 1 (2%).

A LA ME. SE ENCONTRARON 11 ADENOMAS DE CELULAS PRODUCTORAS DE PRO. (LACTOTROPOS) (24.4%), ADENOMAS DE SOMATOTROPOS EN 8 CASOS (17.7%), SE ENCONTRARON 14 CASOS DEL GRUPO DE CÉLULAS NULAS -ONCOCITOMA (31.1%) - EL MÁS NUMEROSO EN LA PRESENTE SERIE, ADENOMA MIXTO PRODUCTOR DE PRO. Y HDE C. SOLAMENTE 1 CASO (2.2%), ADENOMA DE CELULAS CORTICOTROPAS :2 (4.4%), PLURIHORMONALES - PRODUCTOR DE HORMONAS GLICOPROTEICAS (FSH,LH, TSH,ALFA SUBUNIDAD) MÁS ALGUNA OTRA HORMONA DIFERENTE DE LAS ADENOHIPOFISIARIAS

ES DECIR QUE PRODUJERA ADEMÁS DE LAS HORMONAS GLICOPROTEICAS , HDE C. Ó PRO. CABE HACER MENCIÓN QUE EL ADENOMA QUE HEMOS LLAMADO MIXTO PRO.- H DE C. SE ENCASILLA OCASIONALMENTE DENTRO DEL GRUPO DE PLURIHORMONALES, DEL PRESENTE GRUPO DE PLUHORMONALES TUVIMOS 2 CASOS (4.4%), ADENOMA PRODUCTOR DE HORMONAS GLICOPROTEICAS (UNA O MÁS DE UNA , O TODAS) TUVIMOS 6 CASOS (13.3%) , HIPOFISIS NO TUMORAL EN 1 CASO(2.2%).

LA INHQ. NOS ARROJÓ LOS SIGUIENTES RESULTADOS : ADENOMA PRODUCTOR DE HORMONAS GLICOPROTEICAS 20 (44.4%) , PRODUCTOR DE PRO. 9 (20%) , PRODUCTOR DE H DE C. 6 (13.3) , MIXTO-PRO.Y H DE C. :4 (8.8%) , PLURIHORMONAL 4(8.8%) , PRODUCTOR DE ACTH 1 (2.2%) , AUSENCIA DE DETECCIÓN DE HORMONA EN 1(2.2%) SE PRESENTAN LOS RESULTADOS EN LAS TABLAS PERTINENTES A CONTINUACIÓN.

RESULTADOS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA (M.E)

ADENOMA	Nº	%
PROLACTINOMA	11	24.4
SOMATOTROPOS	8	17.5
CELULAS NULAS	7	15.5
ONCOCITOMAS	7	15.5
PRODUC. DE HORMONAS GLICOPROTEICAS +	6	13.3
CORTICOTROPOS	2	4.4
BIMORFO (PLURIHORMONAL) *	2	4.4
MIXTO (PRO-H DEC)	1	2.2
HIPOFISIS NO TUMORAL	1	2.2

CONSIDERADOS HORMONAS, TSH, LH, FSH, Y ALFA SUBUNIDAD
 + INCLUIDOS EN ESTE LOS QUE PRODUCIAN UNA HORMONA, MAS
 DE UNA O TODAS ELLAS.

* UN PRODUCTOR DE PRO, HS GLICOPROTEICAS (TODAS ELLAS)
 OTRO PRODUCTOR DE PRO, H DEC Y ALFA SUBUNIDAD.

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA (INHQ)

HORMONA PRODUCIDA	Nº	%
GLICOPROTEICAS *	20	44.4
PROLACTINA (PRO)	9	20
HORMONA DE CRECIMIENTO	6	13.3
MIXTO- PRO Y H DE C.	4	8.8
PLURIHORMONAL	4	8.8
ACTH +	1	2.2
SIN DETENCION HORMONAL	1	2.2
*HORMONA GICOPROTEICAS: TSH: HORMONA ESTIMULANTE DEL TIVIDES, FSH: HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE, LH: HORMONA LATEINICANTE, SUB UNIDADES ALFA.		
+ ACTH = HORMONA ADRENOCOROTICOTROPICA.		

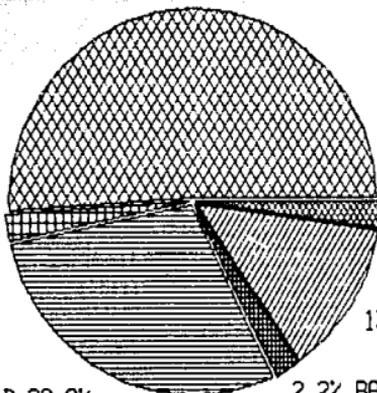
RESULTADOS DE MICROSCOPIA DE LUZ (M.L.)

TUMOR	Nº	%
CROMOFOBO	23	51
CROMOFOBOS Y ACIDOFILOS	13	29
ACIDOFILOS	6	13
BASOFILO Y CROMOFOBO	1	2
BASOFILO	1	2
HIPOFISIS NORMAL	1	2

RESULTADOS DE MICROSCOPIA DE LUZ (M.L)

CROMCFOBO 51.1%

HIP.NORMAL 2.2%



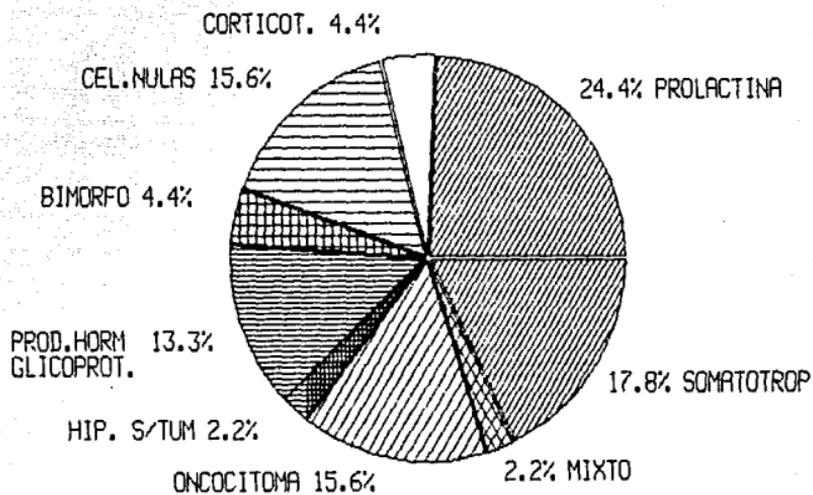
2.2% BASOFILOS

13.3% ACIDOFILOS

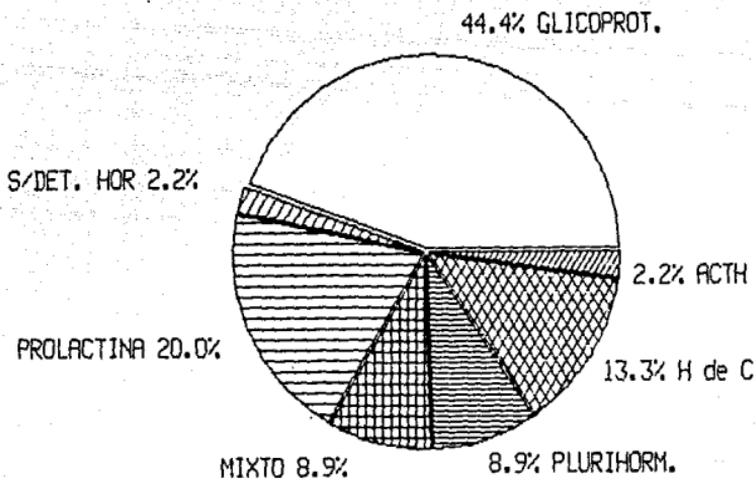
CROMF/ACID 28.9%

2.2% BASOF/CROM

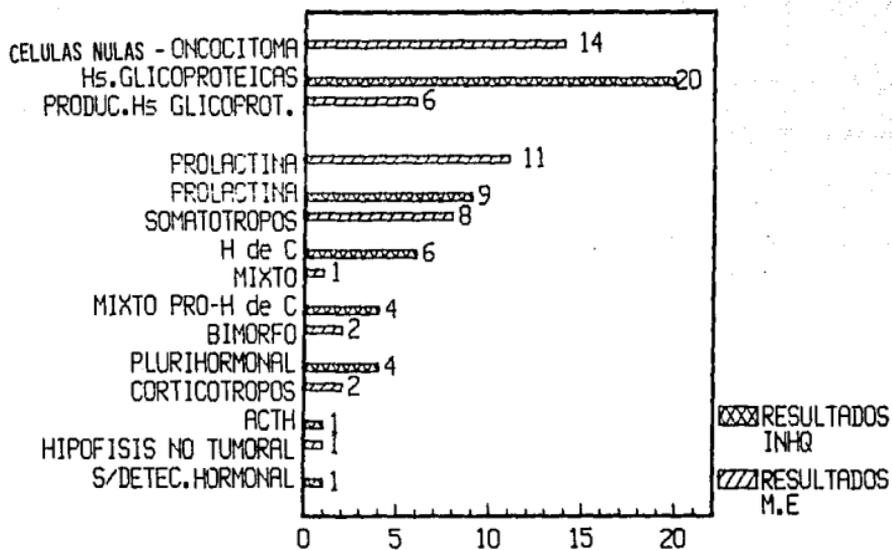
RESULTADOS DE MICROSCOPIA
ELECTRONICA (M.E.)



RESULTADOS DE ESTUDIOS DE
INMUNOHISTOQUIMICA < INHQ >



RESULTADOS DE M.E vs INMUNOHISTOQUIMICA



ANALISIS: EN EL PRESENTE TRABAJO 87.7% DE LOS PACIENTES PRESENTA MACROADENOMAS EN UN GRADO IGUAL O MAYOR AL III B DE LA CLASIFICACIÓN DE HARDY MODIFICADA POR WILSON⁴ LO QUE CORRELACIONA CON EL ALTO PORCENTAJE DE ALGÚN TIPO DE AFECCIÓN VISUAL YA SEA CAMPIMÉTRICA Y/O DE AGUDEZA VISUAL EN 34 PACIENTES (75.5%); LOS GRANDES ADENOMAS DE HIPOFISIS CONTINÚAN SIENDO UN PROBLEMA COMÚN EN NEUROCIRUGÍA^{5,6}.

SE DENOMINA MACROADENOMA A AQUEL MAYOR DE 1 CM. DE DIÁMETRO Y NO UTILIZAMOS EL TÉRMINO DE MESOADENOMAS PROPUESTOS POR ADAMS CBT⁷, POR NO ESTAR AMPLIAMENTE DIFUNDIDO, AUNQUE PENSAMOS QUE PARA JUZGAR RESULTADOS QUIRÚRGICOS A LARGO PLAZO SÍ PUEDE TENER UTILIDAD Y VALOR.

LA ME. ES UN EXCELENTE MODO DE INVESTIGACIÓN, Y ESTUDIO PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS DIVERSOS TUMORES HIPOFISIARIOS, PERO SI A LO ANTERIOR AUNAMOS EL ESTUDIO MEDIANTE INHQ. LA CERTEZA DIAGNÓSTICA ES MAYOR Y ADEMAS CON EL EMPLEO DE ESTOS ANTISUEROS ESPECÍFICOS TENEMOS EVIDENCIA DEL TIPO DE HORMONA QUE PRODUCE DETERMINADO TUMOR.

EN ESTE ESTUDIO LOS 45 TUMORES FUERON FRAGMENTADOS Y EXAMINADOS CON LOS MÉTODOS DE ML., ME., E INHQ.

LAS CIFRAS DEL TOTAL DE UN TUMOR DADO EN ME. PUEDEN NO COINCIDIR EXACTAMENTE CON EL EQUIVALENTE DE INHQ. Y ESTO ES DEBIDO A QUE SE TOMAN DISTINTOS FRAGMENTOS TUMORALES PARA SER EXAMINADOS POR ESTOS DOS DIFERENTES MÉTODOS, DE TAL FORMA QUE SE PUEDEN EXAMINAR CAMPOS DIFERENTES DE UN TUMOR DADO POR LOS DOS MÉTODOS. TAMBIÉN PUEDE DARSE EL CASO QUE UN TUMOR QUE A LA ME. SEMEJA UN PROLACTINOMA A LA INHQ. REVELA PRODUCCIÓN DE PRO. Y OTRA HORMONA MÁS, POR LO TANTO ENCASILLÁNDOSE EN OTRO APARTADO. POR OTRO LADO, COMPARANDO NUESTROS HALLAZGOS CON OTROS TRABAJOS, ENCON-

-TRAMOS QUE NUESTRO PORCENTAJE DE PROLACTINOMAS ES SEMEJANTE (24.4%) AL REFERIDO POR TINDALL⁸, PERO INFERIOR A LO INFORMADO POR LANDOLDT⁹ (45%). SE SABE QUE GRAN PARTE DE LOS TUMORES PRODUCTORES DE HORMONAS GLICOPROTEICAS (EN NUESTRA SERIE 44%) SON CROMOFOBOS A LA ML.^{10,11,12} NUESTRO ARROJA UN 51% DE CROMOFOBOS).

ASÍ MISMO SI COMPARAMOS AISLADAMENTE EL GRUPO DE CÉLULAS NULAS-ONCOCITOMA (31%) CON EL GRUPO PRODUCTOR DE HORMONAS GLICOPROTEICAS (44%) OBSERVADO EN INHQ. Y SI A ESTOS DOS GRUPOS LOS CORRELACIONAMOS MEDIANTE LA PRUEBA DE JI-CUADRADA CON CORRECCIÓN DE YATES NOS DA UN VALOR $P > 0.27$ LO QUE NOS TRADUCE QUE NO HAY DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE ESTOS DOS METODOS EN ESTE GRUPO DE TUMORES.

SE SABE QUE EL GRUPO DE TUMORES DE CELULAS NULAS PUEDEN ELABORAR HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS QUE PUEDEN SER DETECTADAS EN INHQ. AÚN CUANDO ESTA SECRESION NO PRODUZCA CAMBIOS CLÍNICOS HORMONALES EN EL PACIENTE.

EN ESTE TRABAJO SE ENGOBARON EN EL GRUPO DE TUMORES PRODUCTORES DE GLICOPROTEINAS A LOS ADENOMAS DE CELULAS GONADOTROPAS Y A LOS ADENOMAS DE CELULAS TIROTROPAS Y A LOS TUMORES QUE PRODUCEN SUBUNIDADES ALFA.

NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LOS ADENOMAS DE LACTOTROPOS (24%) Y LOS PRODUCTORES DE PRO.(20%) CON UN VALOR $P > .79$. COMPARANDO EL ADENOMA DE SOMATITROPOS(17.8%) CON EL PRODUCTOR DE H DE C.(13.3%) ENCONTRAMOS UN VALOR $P > .7$. ENTRE EL ADENOMA DE CORTICOTROPOS DE LA ME. Y EL PRODUCTOR DE ACTH DE LA INHQ. SE APLICÓ LA PRUEBA EXACTA DE FISHER CON UN VALOR $P = .5$ Y DE NUEVO NO SE DEMUESTRA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE AMBOS MÉTODOS. NUESTRO PORCENTAJE DE PLURIHORMONALES INTEGRANDO A ESTE GRUPO LOS DENOMINADOS MIXTOS NOS ARROJA UN PORCENTAJE IGUAL AL INFORMADO POR SCHEITAUER¹³, CON LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS INFORMADAS POR ESTE AUTOR¹³ Y FELIX¹⁴.

CONCLUSIONES : EL DIAGNOSTICO ACTUAL DE LOS TUMORES HIPOFISIARIOS DESCANSA EN LAS TECNICAS DE ME. E INHO. SIN MENOSPRECIO POR SUPUESTO DE LA CLÍNICA DE LA PRESENTACION Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD .

EN NECESARIO CONTAR EN MÉXICO CON ESTAS TECNICAS Y QUE ESTA SEAN ACCESIBLES PARA QUE REDUNDE EN EL BENEFICIO QUE OTORGA UN DIAGNOSTICO EXACTO DE LA LESION , COMO FUE EL CASO DE NUESTROS PACIENTES , QUE EN OTROS TIEMPOS SE DEBIERON HABER CONFORMADO CON EL DIAGNOSTICO PATOLOGICO "APROXIMADO" QUE DA LA ML. EMPLEADA EN FORMA AISLADA COMO ÚNICO METODO.

A LA ML. LA MITAD DE NUESTROS PACIENTES PRESENTABAN UN TUMOR CROMOFORO Y MIXTO- CROMOFORO Y ACIDOFILO EN 29% DE LOS CASOS .

A LA ME. EL TUMOR MAS FRECUENTE FUÉ EL GRUPO DE CELULAS NULAS-ONCOCITOMAS CON 31% , SEGUIDO POR EL ADENOMA PRODUCTOR DE PRO.24.4% Y EN TERCER LUGAR EL ADENOMA DE CELULAS SOMATOTROPAS.

LA INHO. NOS REPORTO EL TUMOR PRODUCTOR DE HORMONAS GLICOPROTEICAS COMO EL MAS FRECUENTE (44.4%), SEGUIDO EN SEGUNDO LUGAR POR EL PRODUCTOR DE PRO. (20%) Y EN TERCER LUGAR EL PRODUCTOR DE H DE C. CON 13.3% . UN 8.8% SE OBSERVÓ LA PRODUCCION ASOCIADA DE PRO.Y H DE C. ; PLURIHORMONALES SE ENCONTRÓ CON EL MISMO PORCENTAJE QUE LOS MIXTOS , O SEA QUE SI LOS INCLUYERAMOS EN UN SOLO GRUPO NOS ARROJARÍA UN TOTAL DE 8 CASOS PARA UN 17%. NO SE ENCONTRÓ DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE AMBOS METODOS ENTRE GRUPOS EQUIPARABLES .

SE CONCLUYE QUE CON BASE AL DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO EXACTO ALCANZADO CON LOS MÉTODOS DE INHO Y ME , ES IMPERATIVO SEGUIR A LOS PACIENTES A LARGO PLAZO PARA CONOCER EL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE CADA TUMOR .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Post DP., MURASZKO K.: MANAGEMENT OF PITUITARY TUMORS : NEUROL. CLINICS 1986 , 4 :801-803 .
- 2.- COSTELLO RT., SUBCLINICAL ADENOMA OF THE PITUITARY GLAND . AM.J.PATHOL. 1936 , 12: 205-215.
- 3.- HORVATH E., KOVACS K. : ULTRASTRUCTURAL CLASSIFICATION OF PITUITARY ADENOMAS. CAN. J. NEUROL. SCI. 1976, 3:9 .
- 4.- WILSON CB. : A DECADE OF PITUITARY MICROSURGERY . THE HERBERT -OLIVE -CRONA LECTURE. J. NEUROSURG. 1984 , 61:814-833 .
- 5.- LOYO M., KLERIGA E., MATEOS H. , ET AL: COMBINED SUPRA-INFRASELLAR APPROACH FOR LARGE PITUITARY TUMORS . NEUROSURGERY 1984,14:485-488.
- 6.- SYMONS L., JAKUBOWSKI J., KENDALL B. : SURGICAL TREATMENT OF GIANT PITUITARY ADENOMAS . J.NEUROL. NEUROSURG. PSYCH. 1979, 42: 973-982 .
- 7.- ADAMS CBT. : THE MANAGEMENT OF PITUITARY TUMORS AND POSTOPERATIVE VISUAL DETERIORATION . ACTA NEUROCHIR.(WIEN) 1988, 94:103-116.
- 8.- TINDALL GT., BARROW DL., : PROLACTINOMAS, IN NEUROSURGERY WILKINS RH., RENGANCHARY SS.,EDS. 1A. ED. P 852. MCGRAW-HILL NEWYORK 1985 .
- 9.- LANDOLDT AM., KELLER PJ., FROESCH ER., MULLER J.: BROMOCRIPTINE: ¿ DOES IT JEOPARDIZE THE RESULT OF LATER SURGERY FOR PROLACTINOMAS? LANCET 1983. 2:657-658.
- 10.- TINDALL GT., BARROW DL., :PATHOLOGY OF THE PITUITARY GLAND AND SELLAR REGION . IN DISORDERS OF THE PITUITARY P. 64-122. MOSBY,ST LOUIS 1986.
- 11.- KOVACS K., HORVATH E., ASA SL., : CLASSIFICATION AND PATHOLOGY OF PITUITARY TUMORS IN NEUROSURGERY WILKINS RH., RENGANCHARY SS. EDS. 1A. ED. P.:834-842 MCGRAW-HILL NEW YORK 1985 .
- 12.- ASA SL., GERRIE B., SINGER W.,HORVATH E., KOVACS K., SMYTH HS.: GONA DOTROPIN SECRETION IN VITRO IN HUMAN PITUITARY NULL CELL ADENOMAS AND ONCOCYTOMAS. J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 1986,62:1011-19 .

- 13.- SCHEITAUER BW., HORVATH E., KOVACS K., LAWS ER., RANDALL RV., RYAN N.,
PLURIHORMONAL PITUITARY ADENOMAS. SEMINARS IN DIAGNOSTIC PATHOLOGY
1986 , 3: 69-82 .
- 14.- FELIX I A., OSORIO MA., ZARATE A., KOVACS K. , : ADENOMAS PLURIHORMO-
-NALES DE HIPOFISIS: ESTUDIO INMUNOHISTOCUÍMICO DE 13 CASOS. ARCH.
INVEST. MED. (Mex.) 1988,19: 231-240.