

11201

6  
rej-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE", I.S.S.S.T.E.

ADENOMAS PLURIHORMONALES DE LA HIPOFISIS

TESIS

que para obtener el título en la especialidad de

ANATOMIA PATOLOGICA

presenta:

DR. IGNACIO ALEJANDRO FELIX ESPINOZA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1 9 9 2



## **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.

I N D I C E .

1.- Resumen.

2.- Introducción.

3.- Material y métodos.

4.- Resultados.

5.- Discusión.

6.- Referencias.

## RESUMEN.

Se presentaron 13 casos de macroadenoma pituitario en los que mediante la inmunohistoquímica se confirmó un carácter plurihormonal. Nueve pacientes fueron mujeres y cuatro hombres; la edad promedio estuvo en - 36.8 años. Seis pacientes eran acromegálicos, cuatro no manifestaron - síndrome clínico endócrino, dos tuvieron amenorrea/galactorrea y en un caso no se dispuso de la información clínica.

Seis pacientes presentaron diversas alteraciones visuales que sugerían compresión del quiasma óptico. El análisis inmunohistoquímico reveló - que la asociación más frecuente fue hormona de crecimiento (GH), tiro-tropina (TSH) y subunidad alfa de hormonas glicoprotéicas (AS). En 12 casos se encontró GH y en todos se demostró AS. Con técnicas tintoria les se encuentran 8 tumores cromóforos (cr) y 5 mixtos - acidófilos y cromóforos (ac + cr) -; por otra parte, todos los especímenes histoló gicos resultaron negativos para la tinción de PAS.

Se analizaron los criterios para denominar "plurihormonal" a un adeno ma y las diferentes teorías para explicar su probable citogénesis, co mo es la presencia de una célula multipotencial -precursor común- ca-paz de producir diferentes tipos de hormonas y que daría lugar a los adenomas monomorfos y/o a la transformación neoplásica simultánea de varias células productoras de diferentes tipos de hormonas que origi narían adenomas plurihormonales bimorfos o trimorfos.

## I INTRODUCCION.

Los adenomas pituitarios son tumores que constituyen aproximadamente el 15 por ciento de las neoplasias intracraneanas (1-5). Entre ellos los más frecuentes son los productores de prolactina (1-5) pero con las recientes innovaciones de la inmunohistoquímica y el apoyo de la microscopía electrónica, se han encontrado marcadores ultraestructurales y así los tumores de la hipófisis se han clasificado en una forma más precisa - (1,7).

Con estos avances metodológicos se ha podido desmentir el concepto clásico de "una célula, una sola hormona" que prevaleció durante muchos - años (5, 6, 7, 8). Como resultado de estos adelantos es un hecho comprobado la existencia de adenomas constituidos por células productoras de más de una hormona (5, 12). Horn y cols., en 1976 informaron el primer caso de un adenoma pituitario plurihormona productor de tirotrópina - (TSH) y prolactina (PRL). Estos adenomas plurihormonales pueden ser monomorfo o plurimorfos, y asociarse o no con algún síndrome clínico endocrino (7, 8, 13, 16). Este tipo de tumores son aún raros y se requiere de un estudio mayor para determinar su naturaleza y biología.

El objetivo del presente trabajo es informar los primeros 13 casos de adenomas pituitarios plurihormonales en nuestro país mediante análisis inmunohistoquímico y ultraestructural y así describir sus características clínicas, bioquímicas y morfológicas.

## MATERIAL Y METODOS.

En el período de 1986 - 87 se estudiaron 40 macroadenomas pituitarios obtenidos quirúrgicamente y se analizaron citológica, inmunohistoquímica y ultraestructuralmente. 23 casos fueron operados en el Hospital de Especialidades del IMSS y los otros 17 en el Hospital "20 de Noviembre" - del ISSSTE, en la Ciudad de México. Se seleccionaron los adenomas en los que por inmunohistoquímica se demostraba la presencia de dos o más hormonas. Se excluyeron 27 casos, 14 por contener una sola hormona y 13 por presentar sólo hormonas glicoprotéicas. Por medio de esta selección sólo 13 casos llenaron los criterios de plurihormonalidad.

Los fragmentos del tumor se fijaron en solución de formol al 10 % y se procesaron por la técnica histológica de rutina, se incluyeron en parafina y se hicieron cortes de 4 a 5 micras. Posteriormente se utilizaron - las tinciones de hematoxilina-eosina, tricromito de Masson, PAS y reticulina. Otros cortes de los bloques de parafina se usaron para estudio inmunohistoquímico con la aplicación de la batería de antiseros específicos elaborados contra las hormonas de la hipófisis anterior. Los antiseros fueron gentilmente proporcionados por el Departamento de Patología del Hospital Saint Michael de la Universidad de Toronto, Canadá.

Se aplicó la técnica de inmunoperoxidasa usada por Kovacs y Cols. (1) y se aplicaron los siguientes anticuerpos: anti-GH (Wellcome Reagents LTD; Beckenham, England); antiPRL (donada por el Dr. H. Friesen del Departamento de Patología de la Universidad de Manitoba, Winnipeg Manitoba

a, Canada); Anti-AGTH, fragmento 1-30 (welcome reagents LTD, Bechenhan England); Anti alfa-endorfina (donada por el Dr. J. M. Pollak del Dep to. inmunohistoquímica de la facultad de Química de Londres Inglaterra); Anti beta FSH (donada por los Institutos nacionales de salud, Bethesda MD. USA.); anti beta LH (Calbiochem, La Joya Calif, USA.) y anti alfa sub unidad de glicoproteinas (institutos nacionales de salud, Bethesda MD. USA. y por el Dr. Kourides del Instituto de endocrinología Instituto Sloan Kettering New York, U.S.A.). La union antígeno anticuerpo fue demostrada por la aplicacion de peroxidasa-antiperoxidasa (Cappel Downington PA. USA) y 3,3 diaminobenzidina. La especificidad de la inmunoreaccion con la dilución seriada de los anticuerpos varió desde 1:800 hasta 1:8000. Los grupos control fueron tratados con solución salina fisiológica amortiguada con fosfatos y suero normal de conejo. La reabsorción de antisueros fue con sus respectivos antígenos. Como control se usaron fragmentos de hipófisis normal obtenidas de autopsias y se les aplica toda la batería de antisueros para control positivo,

## RESULTADOS.

En la tabla 1 se anotan algunas de las características de los pacientes estudiados, la edad media fue de 36.8 años, con extremos de 23 a 56 años. Todos los casos fueron macroadenomas, de los cuales 10 fueron resecados por vía transesfenoidal y 3 por vía transfrontal

TABLA 1. DATOS CLINICOS DE LOS PACIENTES CON ADENOMA PLURIHORMONAL

CASO	SEXO	EDAD (años)	SINDROME CLINICO	COMPESSION QUIASMATICA	TAMAÑO DEL TUMOR
1	F	28	Ninguno	++	Macroadenoma
2	F	33	Ninguno	++	Macroadenoma
3	F	32	Ninguno	++	Macroadenoma
4	M	44	Acromegalia	+	Macroadenoma
5	F	29	S. A. G.	Hemianopsia	Macroadenoma
6	M	38	Acromegalia	Ninguna	Macroadenoma
7	F	24	Acromegalia	Ninguna	Macroadenoma
8	F	56	Se desconoce	Se desconoce	Macroadenoma
9	F	31	S. A. G.	Ninguna	Macroadenoma
10	M	56	Acromegalia	Ninguna	Macroadenoma
11	F	37	Acromegalia y galactorrea	Ninguna	Macroadenoma
12	M	48	Acromegalia	Ninguna	Macroadenoma
13	F	48	Ninguno	+	Macroadenoma

SAG: Síndrome de amenorrea-galactorrea.  
Compección quiasmática de + a +++.

De los 7 casos en los que se obtuvo suficiente información clínica, 5 tuvieron exceso de hormona de crecimiento asociados a acromegalia (casos 6, 7, 10, 11, 12). Se encontró hiperprolactinemia en 3 pacientes (casos 5, 9, 10); de éstos sólo 2 presentaron el síndrome de galactorrea/amenorrea (tabla 2). Desde el punto de vista histológico, 8 adenomas fueron cromóforos y 5 se consideraron mixtos -cromóforos y acidófilos-; el patrón microscópico fue variable ya que algunos mostraron formaciones papilares, otros tenían áreas sólidas además de patrón alveolar en otros casos, la mayoría tuvieron una mezcla de los tres patrones microscópicos, aunque la mayoría de los tumores tuvieron células con abundante citoplasma claro y con núcleo central.

De los 6 pacientes acromegálicos, 3 fueron adenomas cromóforos y 3 mixtos. 5 fueron mujeres que no presentaron ningún síndrome endócrino y todas ellas presentaron adenomas cromóforos.

Mediante la técnica de la inmunohistoquímica, la combinación hormonal más frecuente fue GH, TSH y AS (tabla 3). Sólo en el caso No. 9 no se pudo demostrar la presencia de hormona del crecimiento y en el caso No. 13 no se detectaron hormonas glicoprotéicas. Los 6 pacientes acromegálicos tuvieron la combinación GH, TSH y AS (tabla 4). De las 9 mujeres estudiadas - 5 sin datos endócrinos, 2 de ellas tuvieron el síndrome de galactorrea/amenorrea y las otras 2 desarrollaron acromegalia con galactorrea.

Desde el punto de vista inmunohistológico la positividad en contrada en el citoplasma de las células neoplásicas, la ca lificamos arbitrariamente para nuestro control y así llama- mos inmunoreactividad mínima (+), moderada (++) e intensa (++) (tabla 5).

CASO	PERFIL HORMONAL	HISTOLOGIA	INMUNOHISTOQUIMICA
1	Normal	CR	GH, TSH, FSH, AS
2	Normal	CR	GH, TSH, FSH, LH, AS
3	Normal	CR	GH, TSH, LH, AS
4	Normal	CR + AC	GH, TSH, AS.
5	↑ PRL, FSH, LH	CR + AC	GH, PRL, FSH, AS
6	Normal	CR CON FIBROSIS	GH, TSH, LH, AS
7	↑ GH	CR Y PLEOMORFISMO	GH, TSH, AS
8	Normal	CR + AC	GH, PRL, TSH, FSH, LS, AS
9	↑ PRL, GH, TSH	CR	PRL, FSH, AS
10	↑ GH, PRL	CR + AC	GH, TSH, FSH, LH, PRL, AS
11	↑ GH, PRL, TSH, ACTH	CR + AC	GH, TSH, AS
12	↑ GH, PRL, TSH, FSH	CR	GH, PRL, TSH, FSH, AS
13	Normal	CR. Y PLEOMORFISMO	GH, PRL, AS

GH= hormona creciento. PRL= prolactina. TSH= tirotrópina, FSH=hormona folículo estimulante. AS=alfa subunidad de glicoproteínas. ACTH=cortico trópina, CR= cromóforo. AC= acidófilo. CR + AC=Cromóforo y acidófilo.

TABAL 2. HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS EN LOS ADENOMAS PLURUHORMONALES

CASO	GH	PRL	ACTH	PSH	TSH	LH	AS
1	++	-	-	-	+	-	++
2	++	-	-	-	+	+	+
3	++	-	-	-	++	-	++
4	+++	-	-	-	++	-	++
5	+++	+++	-	-	+	-	+
6	+	-	-	+	-	+	+
7	++	-	-	++	-	-	++
8	+	+	-	+	+	+	+
9	-	++	-	++	++	+	++
10	++	++	-	++	++	++	++
11	++	-	-	+	-	-	+
12	++	++	-	+	+	-	+
13	++	++	-	-	-	-	++

La intensidad de la reacción se expresa: +=positividad en 10-20 % de las células. ++=positividad en 20-40 % de las células. +++=positividad en 40-80 % de las células.

Mismos acrónimos de la tabla 2.

T ABLA 3.

COMBINACIONES HORMONALES CON INMUNOHISTOQUIMICA EN  
LOS PACIENTES CON ADENOMAS.

HORMONAS	No. DE CASOS
GH, TSH, AS	4, 7, 11
GH, TSH, AS, PRL	5
GH, TSH, AS, PRL, FSH	12
GH, TSH, AS, PRL, FSH, LH	8, 10
GH, TSH, AS, FSH	1, 2
GH, TSH, AS, LH	3, 6
PRL, TSH, AS, FSH	9
PRL, GH, AS	13

En 11 casos se encontró la combinación GH, TSH, AS.  
En 13 casos se encontraron hormonas glicoprotéicas.  
Mismos acrónimos que en tabla 2.

TABLA 4. CORRELACION CLINICO-INMUNOHISTOQUIMICA.

SINDROME CLINICO	INMUNOHISTOQUIMICA	No. CASOS
Acromegalia	GH, TSH, AS	4
Acromegalia	GH, TSH, LH, AS	6
Acromegalia	GH, PRL, TSH, FSH, LH, AS	10
Acromegalia	GH, PRL, TSH, AS, FSH	12
Acromegalia/galactorrea	GH, TSH, AS	7, 11
Amenorrea/galactorrea	GH, PRL, TSH, AS	5
Amenorrea/galactorrea	PRH, TS, FSH, AS	9
No síndrome endócrino.	GH, TSH, FSH, AS	1
No síndrome endócrino.	GH, FSH, TSH, LH, AS	2
No síndrome endócrino	GH, TSH, LH, AS	3
No síndrome endócrino	GH, PRL, AS,	13

Mismos acrónimos que en tabla 2.

## DISCUSION.

Los adenomas de la hipófisis los cuales son tumores benignos, tienen una frecuencia que se estima en 15 % con relación a todas las neoplasias intracraneanas (1-5). Tradicionalmente se consideraba que los adenomas eran unipotenciales, es decir, que tenían la capacidad de producir una sola hormona: ACTH, PRL, GH, TSH, LH o FSH; con el advenimiento de las nuevas técnicas y métodos modernos se ha podido identificar nuevos grupos de neoplasias y de ellas las que producen más de una hormona en el citoplasma de dichas células es de los capítulos más fascinantes y modernos de esta época (6, 8) y a partir de entonces se han informado algunos casos con características de plurihormonalidad, Horn y Cols. fueron los primeros en publicar un caso de adenoma pituitario con producción de más de 2 hormonas. Se define como un adenoma plurihormonal, en este caso de la hipófisis, al que contiene 2 ó más sustancias hormonales no emparentadas ni relacionadas bioquímicamente entre sí (7). Scheithauer en su serie encontró que este tipo de adenomas puede representar hasta el 15 % de todos los tumores de la hipófisis y una interesante observación es que más de la mitad de ellos cursan clínicamente con acromegalia (7); este mismo autor concluyó que la combinación más frecuente en su estudio fue la asociación de GH, PRL y hormonas glicoprotéicas (7), por lo anterior decidimos analizar nuestro material y en el estudio de 13 de nuestros casos en -

contramos que ellos reunían los criterios de plurihormonalidad. 6 de nuestros pacientes fueron acromegálicos, hallazgo semejante a lo informado en trabajos previos (7). De nuestros 13 casos, sólo en 4 hubo signos de hiperprolactinemia, dos de ellos con el síndrome de galactorrea/amenorrea y dos con galactorrea asociada a acromegalia. Se observó un predominio del sexo femenino, 9 mujeres y 4 hombres. La edad promedio fue de 36.8 años. Desde el punto de vista radiológico y quirúrgico, todos los casos fueron macroadenomas a diferencia de la serie de Scheithauer y cols. en que se encontró el 20 % de microadenomas (7). En 11 casos de nuestra serie apareció la combinación de GH, TSH y AS. Sin que se cuente con alguna explicación para esta asociación. Solamente en 5 casos encontramos prolactina en el citoplasma de las células adenomatosas y de estos, sólo 4 desarrollaron datos clínicos de hiperprolactinemia; lo anterior llama la atención ya que es considerado en forma general que los adenomas productores de prolactina son los más frecuentes de todos (1, 2, 3, 4). En la serie de Scheithauer se demostró la presencia de prolactinomas en 55 de los 63 casos, 87 % (7). Otro hallazgo que llama la atención en nuestra serie es la presencia de AS en todos los tumores y esto es importante ya que en otros estudios se ha encontrado solamente esta fracción de las hormonas glicoprotéicas en menos de la mitad de los casos. En ninguno de nuestros 13 tumores donde encontramos las hormonas glicopro-

teicas en el citoplasma de las células de los adenomas se encontraron niveles séricos elevados de tales hormonas ni da tos clínicos endocrinológicos y esto puede ser explicado a la escasa cantidad de estas hormonas presente en las células. Los adenomas plurihormonales de la hipófisis que contienen - ACTH o alguna de sus moléculas afines como lo son la beta en dorfina, alfa y beta lipotropina entre otras, es un evento - extraordinariamente raro (7, 16); en ninguno de nuestros casos encontramos ACTH en las células.

Un grupo muy interesante de adenomas endocrinológicamente no funcionantes son los oncocitomas y los adenomas de células - nulas, los cuales durante mucho tiempo se les consideró que no producían ninguna hormona, o por lo menos, no se había po dido detectarlas en el citoplasma de sus células.

Asa y Cols. demostraron la presencia de hormonas glicoprotéi cas, in vitro, en cultivo de tejidos (18) y esto es importan te, ya que algunos adenomas plurihormonales pueden mostrar - imágenes al microscopio electrónico que corresponden tanto - con oncocitomas como con adenoma de células nulas (7).

Recientemente se han informado adenomas pituitarios producto res únicamente de alfa sub-unidades de hormonas glicoprotéi cas (19, 20 y 22), es importante reiterar que esta molécula - estuvo presente en todos los tumores de esta serie. No se en contró correlación entre el tipo histológico y las hormonas contenidas dentro del citoplasma de los tumores, ya que en forma indistinta, algunos adenomas cromóforos se asociaron -

a acromegalia con la misma proporción que los acidófilos, los cuales tuvieron producción de GH. El patrón microscópico mixto en la mayoría de los casos, tampoco se pudo correlacionar con las características bioquímicas de los adenomas. Con relación a la citogénesis de este peculiar grupo de adenomas de la hipófisis, plurihormonales, se han propuesto dos teorías; una de ellas menciona la existencia de una célula progenitora o multipotencial en el desarrollo de la hipófisis normal la cual pudiera tener potencial plurihormonal, que inactiva o en reposo podría sufrir transformación neoplásica y sintetizar varias hormonas, esta célula no se ha podido identificar claramente (13). La otra hipótesis se basa en la posible transformación neoplásica simultánea de varias células de diferentes líneas (7). Así hemos observado, de acuerdo a las dos teorías descritas, tumores monomorfos y otros biopolimorfos desde el punto de vista ultraestructural. En conclusión, un adenoma plurihormonal es el que contiene más de dos hormonas que provengan de líneas celulares distintas no relacionadas bioquímicamente entre sí. Las líneas celulares pueden ser la acidófila que producen PRL y GH, la basófila que produce ACTH, beta endorfina y lipotropinas y por último la línea productora de hormonas glicoproteicas. Aun quedan dudas acerca de estas teorías y este grupo de tumores y solo el estudio de un mayor número de casos puede generar mayor conocimiento para entender la biología y ciclo celular de estos adenomas de la hipófisis.

## REFERENCIAS.

- 1 .- Kovacs, K.; Horvath, E.; Ryan, N: Immunocytoology of the human pituitary In: Delellis RA: Diagnostic immunocytochemistry. New York, Masson, 1981; pp.18-35.
- 2 .- Kovacs, K. & Horvath, E.: Tumors of the Pituitary Gland. In: Atlas of Tumor Pathology. Fascicle 21, SEcons Series Washington, D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1986.
- 3 .- Landolt, A. M.: Ultrastructure of Human Sella Tumors. Correlations of clinical findings and morphology. Acta Neurochir. 1975; 22:1-167 (supp.).
- 4 .- Horvath, E. & Kovacs, K.: Ultrastructural Classification of Pituitary Adenomas. Can. J. Neuro1. Set. 1976: 3:9-21
- 5 .- Kovacs, K.; & Horvath, E.: Morphology of the Adenohypophysial Cells and Pituitary Adenomas, in Imura (ed): The Pituitary Gland. New York, Raven Press, 1985: pp. 25-55.
- 6 .- Kovacs, K.; Horvath, E.; Ezrin, C. & Weiss, M. H.: Adenoma of the Human Pituitary Gland producing Growth Hormone and Thyrotropin: A Histologic, Immunocytoologic and Fine-structural Study, Virchows - Arch. 1982: 395:59-68.
- 7 .- Félix, I. A.; Horvath, E.; Kovacs, K.; Smyth, H. S.; Killinger, D. W.; Vale, L: Mammosomatotroph adenoma of the pituitary associated with gigantism and hyperprolactinemia. A morphological study including immunoelectron microscopy. Acta Neuropathol, 1986; 3:69-82.
- 8 .- Scheithauer, B. W.; Horvath, E., Kovacs, K; Laws, E. R.; Randall, R. V.; Ryan, N.: Plurihormonal pituitary adenomas, S-minars in - Diagnostic Pathology, 1986: 3:69-82.
- 9.- McComb, D. J.; Bayley, T.A.; Horvath, E.; Kovacs, K; Kourides, I, A.: Monomorphous plurihormonal adenoma of the pituitary, Cancer, - 1984; 53:1538-44.
- 10.- Horn, K.; Erhardt, F.; Fahlbusch, R.; Pickardt, C. R.; Werder, K. W.; Scriba, P. C.: Recurrent goiter, hyperthyroidism galactorrhoea and amenorrhoea due to a thyrotrophin and prolactin producing pituitary tumor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976: 43:137-41
- 11.- Heitz, P. U.: Multihormonal pituitary adenomas. Horm. Res., 1979: 10:1-13.

- 12.- Duello, T. M. & Halmi, N. S. : Pituitary adenoma producing thyrotropin and prolactin. An immunocytochemical and electron microscopic study. Virchows Arch (A), - 1977; 376:255-65.
- 13.- Tomita, T.; Watanabe, I. & Rengachary, S. S. : Immunoelectron microscopy for growth hormone and prolactin in pituitary adenomas. Hum. Pathol., 1987;18:367-74.
- 14.- Horvath, E.; Kovacs, E.; Scheithauer, B. W.; Randall, R. W., Laws, E. R.; Thorner, M. O.; Tindall, G. T.; Barrow L. B. : 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;3:171-83.
- 15.- Sherry, H.; Guay, A. T.; Lee, A. K.; Hadley, Whyte, E. I. Federman, M.; Freidberg, S. R.; Woolf, P. D. : Concurrent production of adrenocorticotropin and prolactin from two distinct cell lines in a single pituitary adenoma: A detailed immunohistochemical analysis. J. Clin Endocrinol Metab. 1982, 55:947-55.
- 16.- Carlson, H. E.; Linfoot, I. A. & Braunstein, G. D. : Hypothyroidism and acromegaly due to a thyrotropin- and growth hormone-secreting pituitary tumor: Lack of hormonal response to bromocriptine. Am. J. Med., 1983; 74:915-23.
- 17.- Félix, I. A.; Scheithauer, B. W.; Berg, M.; Kovacs, K.; Horvath, E.; Klee, H. : Pituitary adenomas producing ACTH and alpha-subunit: A clinical-pathological and immunoelectron microscopic study. J. Neurosurg., (in press).
- 18.- Kovacs, K.; Horvath, E.; Ryan, N.; Ezrin, C. : Null cell adenoma. Virchows, Arch (Pathol. Anat.). 1980;387:165-74.
- 19.- Asa, S. L.; Gerrie, B. M., Singer, W.; Horvath, E.; Kovacs K.; Smyth, H. S. : Gonadotropin secretion in vitro in human pituitary null cell adenomas and oncocytomas. J. Clin. - Endocrinol. Metab., 1986; 62:1011-19.
- 20.- Landolt, A. M. & Heitz, P. U. : Alpha-subunit-producing pituitary adenoma: Immunocytochemical and ultrastructural studies. Virchows Arch., 1986; 409:417-31.

21.- Kourides, J. A.; Weintraub, B. D.; Rosen, S. W. Ridway, E. C.; Kleman, B.; Mallof, F.: Secretion of alpha-subunit by pituitary tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1987; - 64:11 87-93.