

11232
14/0
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

CORRELACION CLINICO PATOLOGICA DE
ADENOMAS HIPOFISIARIOS

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
NEUROCIROGIA
PRESENTA:

DR. LUIS HERMINIO RODRIGUEZ MENDOZA



ISSSTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1993



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

- I. RESUMEN
- II INTRODUCCION
- III CLASIFICACION DE ADENOMAS DE HIPOFISIS
- IV MATERIAL Y METODOS
- V ANALISIS
- VI CONCLUSIONES
- VII BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

Se estudiaron 50 biopsias de 50 pacientes con Adenomas de Hipófisis, resecaados por vias transesfenoidal, transcraneal y combinada.

La edad promedio fue de 45.8 años en 29 mujeres y 21 hombres. 27 fueron adenomas funcionantes, donde el Síndrome Endócrino más frecuente fue Galactorrea-Amenorrea, seguido por Acromegalia. Solamente 3 casos presentaron Enfermedad de Cushing. El 76 % de los adenomas fueron cromóforos, y el más raro los basófilos.

Con la Inmunohistoquímica se demostró la presencia de una sola hormona en 35 % de los casos, dos o más hormonas en el 50 %, y solamente 15 % reunieron los criterios de plurihormonalidad. Sólo hubo correlación con hormonas séricas elevadas y Síndrome Endócrino en 50 % de los casos.

Las hormonas glicoprotéicas fueron las más frecuentemente encontradas en el citoplasma celular en 34 casos y sólo dieron Síndrome Endócrino cuando estaban acompañadas de PRL o de HC.

Cabe destacar que de los 8 casos de plurihormonales 7 contenían hormonas glicoprotéicas, y todos ellos Hormona de Crecimiento.

Los adenomas de células Nulas y Oncocitomas, en todos ellos se detectó una o varias hormonas glicoprotéicas.

De los 4 adenomas con ACTH en su citoplasma celular sólo 3 presentaron Enfermedad de Cushing, y el restante se catalogó como Plurihormonal Polimorfo.

INTRODUCCION

Los adenomas de hipófisis son tumores benignos de la parte anterior de la glándula que forman aproximadamente (10-25%) de los tumores intracraneales.

De etiología desconocida, pero en el último decenio se han mencionado los factores hormonales hipotalámicos estimuladores de las hormonas adenohipofisarias, como una causa importante en su etiología, los cuales son:

Factor liberador de hormona de crecimiento (GHRH), factor liberador de prolactina (PRF), factor liberador de hormona tirotrópica (TRH), factor liberador de ACTH (CRH), factor liberador de FSH y Lh (FRH).

La mayoría de las series no señalan una preponderancia notable por sexos, sin embargo algunos autores mencionan predominio del sexo femenino.

Hay muchas formas de clasificarlos, desde el punto de vista clínico, histológico, radiológico y también desde el punto de vista ultraestructural. Nosotros utilizaremos la clasificación que correlaciona los datos clínicos con los resultados de inmunohistoquímica diseñados por Horvath y Kovacs, utilizada en varios centros hospitalarios del mundo, líderes en este tema.

Las diferentes publicaciones de estos centros, han reportado al tumor productor de prolactina como el más frecuente de los adenomas de hipófisis, dato que se ha modificado en los últimos años a causa del tratamiento con bromocriptina de los prolactinomas. Ahora hemos visto que el adenoma productor de hormona de crecimiento, ha superado al anterior y esta en primer lugar de frecuencia ya que en muchos casos con la bromocriptina desaparecen o reduce notablemente los adenomas productores de prolactina.

Con el uso de técnicas modernas, como son hibridación in situ, cultivo de células, inmunoelectromicroscopía entre otras, se han podido definir muchos tumores que se consideraban no productores de hormonas, de esta manera se encontró que los Oncocitomas y adenomas de células nulas son tumores productores de hormonas glicoproteicas (TSH,FSH,LH y fracción de estas), en aproximadamente 90% de los casos.

El concepto moderno es que todos los adenomas contienen alguna de las hormonas adenohipofisarias a pesar de que hasta hace poco se consideraba a los adenomas cromófobos como no productores de alguna de las hormonas y aún más interesante es el hecho que muchos de los tumores contienen más de una hormona dentro del citoplasma de una célula.

De esta manera se ha introducido el concepto de plurihormonalidad, que ha venido a aniquilar el concepto de una célula-una hormona.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El objetivo de este trabajo es analizar las biopsias de estos tumores, operados en el hospital "20 de Noviembre", en el periodo comprendido de (Julio de 1989 a Junio de 1992), correlacionando los datos clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, para conocer nuestra población y de esta manera comparar nuestros hallazgos con otras series.

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 Acidófilas
- Adenoma de Células Mameosomatotropas
- Adenoma de Células Corticotropas
 - Escasamente Granular
 - Densamente Granular
 - Células Gonadotropas
- Adenoma de Células glicoprotéicas: Células Nulas
 - Oncocitomas
- Adenoma de Células Tirotropas
- Adenoma Plurihormonal

Basado en Horvath y Kovacs

CLASIFICACION DE ADENOMAS DE HIPOFISIS

Adenoma de células productoras de prolactina (Pro.). El prolactinoma densamente granulado es generalmente acidófilo, pero el escasamente granulado es generalmente cromófobo. Se compone de células ovales con abundante citoplasma, los poco granulados se componen de células poliédricas de núcleo irregular y presenta características importantes, el fenómeno de "Exocitosis Errática", esto es más evidente en el escasamente granulado. Poseen retículo endoplásmico rugoso (RER) prominente en formaciones que semejan remolinos. Entre los dos, es más frecuente el escasamente granular.

Adenoma de células 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 acidófilos al microscopio de luz (ML), mientras que los poco granulados son cromófobos. Los densamente granulados poseen núcleo central y redondo, citoplasma bien desarrollado así como RER y el complejo de Golgi. Los granulos de secreción miden entre 300 y 600 nm, las células semejan a los somatotropos hormonales 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 asimismo una estructura peculiar llamada "cuerpo fibroso" en la concavidad del núcleo

Mixto-Células productoras de PRL.- Células productoras de H de C.- Es el único adenoma que ocurre regularmente compuesto por dos células adenohipofisarias por separado. Por lo tanto está compuesto por dos células distintas: Las células que producen PRL. y las que producen H de C. Se encuentran asociados a aumento plasmático de H. de C., acromegalia o gigantismo. Los niveles de PRL. pueden estar elevados con o sin síntomas asociados.

A la ML. pueden ser desde acidófilos a cromófbos, PAS negativos. La técnica de inmunoperoxidasa demuestra H de 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 adenoma anteriores formados por células maduras, estos adenoma están compuestos por un tipo 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 cromófbos PAS negativos, la INHQ demuestra gránulos de Pro. o de H de C., ocasionalmente ambos tipos de

gránulos 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 mamomatotropas: Estos, como los adenomas mixtos productores de Pro. y H de C., y el adenoma de células troncales acidófilas, es capaz de producir tanto H de C. como Pro. Ocurren más 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 acidófilos, algunos cromófobos, PAS negativos la inmunoperoxidasa detecta ambas hormonas (H de C y Pro.), en la misma célula. La ME. revela un tumor monomorfo, bien diferenciado, densamente granulado, con células poliédricas de núcleo uniforme y esférico con RER bien diferenciado, grandes complejos de Golgi, número variable de cuerpos fibrosos un marcador ultraestructural es la presencia de material electrodensó extracelular o, en las superficies vasculares.

Adenoma de células corticotropas.- Están asociados a producción excesiva de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y beta 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 macroadenomas con signos de invasión local. A 1: ML. son basófilos, PAS positivos. Los "silenciosos", son cromófobos o basófilos. La INHQ, demuestra ACTH, B-LPH y endorfinas. Al ME, estos adenomas recuerdas al corticotropo normal. Los cambios hialinos e Crooke es una alteración en el citoplasma de los corticotropos producido por hipercortisolismo de cualquier causa.

Adenoma de células glicoproteicas.- Dentro de este grupo de adenomas, existen los mal llamados gonadotropomas, las cuales presenta características que son diferentes de acuerdo al sexo, ya que en las mujeres, el adenoma presenta un desarrollo anormal en forma de panal de abeja del aparato de Golgi, fenómeno que no se observa en el sexo masculino.

Otra característica morfológica e los adenomas productores de hormonas glicoproteicas, son los que ultraestructuralmente, tiene la típica característica del adenoma de células nulas.

Los oncocitomas, cuya característica mas sobresaliente es la proliferación de mitocondrias anormales en el citoplasma de las células, es otro tumor que en la gran mayoría de los casos contiene una o mas hormonas glicoproteicas.

Este y el de células nulas, muy semejantes clínica y bioquímicamente, son de crecimiento lento y se presentan generalmente en hombres de más de 60 años, corresponden desde el punto de vista biológico a los llamados no funcionantes, sin embargo recientemente se ha demostrado que producen hormonas glicoproteicas en un 90% de los casos. Son prácticamente iguales y la única forma de diferenciarlos es por microscopía electrónica.

Adenoma plurihormonal.- Produce más de dos hormonas hipofisarias de diferente línea celular, pueden ser monomorfos, bimorfos y plurimorfos. En los monomorfos una población de células producen más de dos hormonas.

En los bimorfos, son dos poblaciones diferentes de células que producen más de dos hormonas de diferente línea celular.

En los plurimorfos hay más de dos poblaciones diferentes de células que producen más de dos hormonas.

Puede haber producción de hormonas sin correlación clínica debido a que estas son inmunorreactivas, pero no bioactivas.

La citogénesis de estos adenomas está incompletamente entendida sin embargo parece que provengan de una célula precursora común.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en este estudio 50 pacientes de ambos sexos y sin importar edad, que fueron intervenidos de cirugía hipofisiaria, ya sea por vía transesfenoidal, transcraneal o abordaje mixto, en el Hospital "20 de Noviembre", de (Julio de 1989 a Junio de 1992.). Se analizaron los expedientes clínicos de todos los pacientes observando, tamaño tumoral, síndrome quiasmático, síndrome endócrino y alteraciones séricas hormonales. Todas las biopsias se analizaron histológica, inmunohistoquímica y ultraestructuralmente.

Microscopía de Luz: Estos fragmentos de tejido se fijaron en formol al 10% y se incluyeron en parafina, los bloques fueron cortados a 5 micras y se tixeron con hematoxilina, eosina, reticulo y PAS.

Inmunohistoquímica: A los cortes de 5 micras se les aplicó la batería de hormonas adenohipofisarias PRL, HC, ACTH, TSH, LH, y ALFA subunidad de glicoproteínas. Los antisueros proceden de los laboratorios DACD de Santa Barbara California. Las diluciones de estos antisueros fueron de 1:200 a 1:2000. se incubaron a temperatura ambiente durante 24 horas y la inmunocreatividad se evidenció con diaminobenzidina y finalmente hematoxilina.

Microscopia Electrónica: Los fragmentos para estudio ultraestructural se incluyeron en glutaraldehído al 2% por espacio de 3 horas, posteriormente se le aplicó solución salina de fosfatos buferizados. Se colocaron en tetraóxido de Osmio al 2.5%, posteriormente se procedió a hacer la deshidratación gradual en alcoholes de diluciones decrecientes, los pequeños fragmentos fueron incluidos en resina EPOXI B60 en moldes especiales. Se hicieron cortes semifinos los cuales fueron teñidos con azul de Toloidina para seleccionar áreas aproximadas y así finalmente hacer cortes finos, los cuales fueron contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo, para posteriormente ser observados al microscopio electrónico. Se obtuvieron fotografías un promedio de 10 por caso, para el estudio detallado de cada uno de los casos.

RESULTADO DE 50 BIOPSIAS DE ADENOMAS PITUITARIOS.

Datos: clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales.

TABLA 2A.

Caso	Edad	Sexo	Cirugía	Tamaño	Sx. O.	Sx. Endocrino	Alt. hormonal
1	49	M	TE	Micro	ECOI	no	FSH, LH
2	68	M	TE	Macro	HBT	no	no
3	55	F	TC	Macro	AOI	no	ACTH, FSH, HC
4	57	M	TE	Macro	HNI	Acromegalia	HD
5	55	F	TE	Micro	HBT	Cushing	ACTH
6	30	F	TC	Macro	HBT	G-A y Acromeg	HC, PRL
7	60	F	TE	Micro	HBT	no	no
8	60	F	M	Macro	ACD-HTI	no	PRL
9	71	M	TC	Macro	HTD	no	FSH, LH
10	33	F	TE	Micro	no	G-A	no
11	32	F	TE	Macro	HBT	G-A	PRL
12	50	F	TE	Macro	HTD	no	PRL
13	28	F	TE	Micro	no	G-A	PRL
14	54	F	TE	Micro	no	Cushing	ACTH
15	32	F	TK	Micro	no	G-A	PRL, HC
16	36	M	TE	Macro	HBT	Acromegalia	NO
17	34	F	TE	Micro	no	G-A y Acromeg	HC, PRL
18	37	F	TE	Micro	no	G-A	PRL
19	22	F	TE	Micro	no	G-A	PRL, FSH, LH
20	63	F	TE	Macro	HBT	Acromegalia	HC
21	47	M	TE	Macro	HBT	no	no
22	49	F	TC	Macro	HBT	no	no
23	70	F	TC	Macro	AOB	no	no
24	35	M	TE	Macro	no	no	PRL
25	32	M	TE	Macro	HBT	no	FSH

ECOI: Escotoma central ojo izq.
HBT: Hemianopsia bitemporal
AOI: Amaurosis ojo izquierdo
HNI: Hemianopsia nasal izquierda
ACD: Amaurosis ojo derecho
HTI: Hemianopsia temporal izquierda
HTD: Hemianopsia temporal derecha
AOB: Amaurosis ojo bilateral

RESULTADO DE 50 BIOPSIAS DE ADENOMAS PITUITARIOS:

Datos: clinicos, histologicos, inmunohistoquimicos y ultraestructurales.

TABLA 2A'

Caso	Histologia	I.H.Q	Ultraestructura
1	Cromofobo	Alfa	Celulas Nulas
2	Cromofobo	FSH, LH	Celulas Nulas
3	Cromofobo	FSH, LH, Alfa	Oncocitoma
4	Acidofilo	HC, Alfa	HC (EG)
5	Basofilo	ACTH	A. Corticotropo
6	Cromofobo	PRL, HC, FSH, Alfa	H.C (+) Plurihormonal
7	Cromofobo	Alfa	Glicoproteinas
8	Cromofobo	PRL, HC, TSH, FSH y Alfa	Oncocitoma (+) Plurihormonal
9	Cromofobo	FSH, LH	Celulas Nulas
10	Acidofilo	PRL, Alfa	PRL (EG)
11	Cromofobo	PRL	PRL (EG)
12	Cromofobo	PRL	PRL (EG)
13	Cromofobo	PRL	PRL (EG)
14	Basofilo	ACTH	A. Corticotropo
15	Cromofobo	PRL, HC, FSH, Alfa	Polimorfio (+) Plurihormonal
16	Acidofilo	HC y Alfa	H.C (EG)
17	Cromofobo	HC, PRL, FSH, LH	H.C (+) Plurihormonal
18	Cromofobo	PRL, HC, Alfa	PRL (+) Plurihormonal
19	Cromofobo	PRL	PRL (EG)
20	Acidofilo	HC, FSH, LH	H.C (EG)
21	Cromofobo	TSH, LH, FSH, Alfa	Glicoproteinas
22	Cromofobo	Alfa	Celulas Nulas
23	Cromofobo	TSH, LH, FSH, Alfa	Glicoproteinas
24	Cromofobo	PRL	PRL (EG)
25	Cromofobo	FSH, Alfa	Oncocitoma

ECOI: Escotoma central ojo izq.
 HBT: Hemianopsia bitemporal
 AOI: Amaurosis ojo izquierdo
 HNI: Hemianopsia nasal izquierda
 AOD: Amaurosis ojo derecho
 HTI: Hemianopsia temporal izquierda
 HTD: Hemianopsia temporal derecha
 AOB: Amaurosis ojo bilateral

RESULTADO DE 50 BIOPSIAS DE ADENOMAS PITUITARIOS:

Datos: Clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales.

TABLA 3B'

Caso	Histología	I.H.Q	Ultraestructura
26	Cromóforo	FSH, LH, Alfa	Celulas Nulas
27	Cromóforo	FSH, LH	Oncocitoma
28	Acidófilo	PRL, HC	Mixto (PRL, HC)
29	Cromóforo	PRL, Alfa	PRL (EG)
30	Acidófilo	HC	HC (EG)
31	Cromóforo	FSH, LH	Celulas Nulas
32	Cromóforo	Alfa	Oncocitoma
33	Cromóforo	PRL, Alfa	PRL (EG)
34	Cromóforo	FSH, Alfa	Celulas Nulas
35	Cromóforo	Alfa	Oncocitoma
36	Cromóforo	TSH, FSH, LH, Alfa	Glicoproteína
37	Cromóforo	PRL	PRL (EG)
38	Cromóforo	LH, Alfa	Oncocitoma
39	Cromóforo	TSH, FSH, LH, Alfa, HC	Bimorfo (*) Plurihormonal
40	Basófilo/cromófo	HC, PRL, ACTH	Bimorfo (*) Plurihormonal
41	Cromóforo	PRL	PRL (EG)
42	Cromóforo	Alfa	Celulas Nulas
43	Basófilo	ACTH	A. Corticotropo
44	Acidófilo	HC, Alfa	HC (EG)
45	Acidófilo	HC	HC (EG)
46	Cromóforo	FSH, LH, Alfa	Oncocitoma
47	Cromóforo	FSH, LH, Alfa	Oncitoma
48	Cromóforo	HC, PRL, FSH, LH, Alfa	Polimorfo (*) Plurihormonal
49	Cromóforo	PRL	PRL (EG)
50	Acidof/cromof	PRL, HC	Mixto (PRL, HC)

EQV1. Escotoma central ojo izq.
 HBT. Hemianopsia Bitemporal
 AI. Anisotropia ojo izquierdo
 HBI. Hemianopsia nasal izquierda
 AD. Anisotropia ojo derecho
 BT. hemianopsia temporal izquierda
 BT. hemianopsia temporal derecha
 AB. Anisotropia ojo bilateral

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

RESULTADO DE 50 BIOPSIAS DE ADENOMAS PITUITARIOS:

Datos: clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales.

TABLA 2B

Caso	Edad	Sexo	Cirugía	Tamaño	Sx. O.	Sx. Endocrino	Alt.hormonal
26	58	M	TE	Macro	HBT	no	FSH, LH
27	73	M	TC	Macro	HBT	no	no
28	37	M	TE	Macro	HBT	Acromegalia	HC, PRL
29	37	F	TE	Micro	no	G-A	PRL
30	41	F	TE	Micro	no	Acromegalia	HC
31	57	M	M	Macro	HBT	no	no
32	76	M	TE	Macro	HBT	no	no
33	25	F	TE	Micro	no	G-A	PRL
34	46	M	M	Macro	HBT	no	no
35	59	F	TE	Macro	HBT	no	no
36	59	F	TE	Macro	HBT	no	no
37	27	F	TE	Micro	no	G-A	PRL
38	70	M	TC	Macro	DCB	no	no
39	61	M	TE	Macro	HBT	no	no
40	40	M	TE	Micro	no	Acromegalia	HC, PRL
41	16	F	TE	Micro	no	G-A	PRL
42	73	M	TC	Macro	HBT	no	no
43	32	F	TE	Macro	no	Cushing	AOTH
44	52	M	TE	Macro	no	Acromegalia	HC
45	39	F	TE	Macro	no	Acromegalia	HC
46	45	F	TE	Macro	HBT	no	FSH, LH
47	49	M	TE	Macro	no	no	no
48	38	F	TC	Macro	HBT	no	no
49	23	M	TE	Micro	no	no	PRL
50	28	F	TE	Micro	no	G-A	PRL, HC

ECOI: Escotoma central ojo izq.
 HBT: Hemianopsia bitemporal
 AOI: Amaurosis ojo izquierdo
 HNI: Hemianopsia nasal izquierda
 AOD: Amaurosis ojo derecho
 HNL: Hemianopsia temporal izquierda
 HND: Hemianopsia temporal derecha
 AOJ: Amaurosis ojo bilateral

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

En la tabla (2) se anotan las características de los pacientes estudiados: En los 50 pacientes hubo una edad promedio de 45.8 años. 29 Pacientes fueron del sexo femenino con una edad promedio de 34.4 años, siendo la mayor de 70 años y la menor de 16 años. 21 Pacientes (42%) fueron del sexo masculino con una edad promedio de 49.6 años, siendo el mayor de 73 años y el menor de 23 años.

21 Pacientes (42%) poseían tumores intraselares estrictamente. 29 Pacientes 58%, poseían tumores mayores de 1cm de dm., con extensión ya sea supra, infra o paraselar (macroadenomas).

39 Pacientes 77% se intervinieron por vía transesfenoidal. 8 Pacientes 16% se intervinieron por vía transcraneal subfrontal. 3 Pacientes (6%) por abordaje combinado transcraneal subfrontal y transesfenoidal simultáneamente.

31 Pacientes (62%) presentaban alguna alteración visual, desde una cuadrantanopsia hasta la amaurosis, pasando por hemianopsias. (Tabla 2). 16 Pacientes (32%), no presentaron ningún grado de afección visual.

23 Pacientes (46%) no presentaban datos clínicos de síndrome endócrino. "No funcionantes". Sin embargo en 6 de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

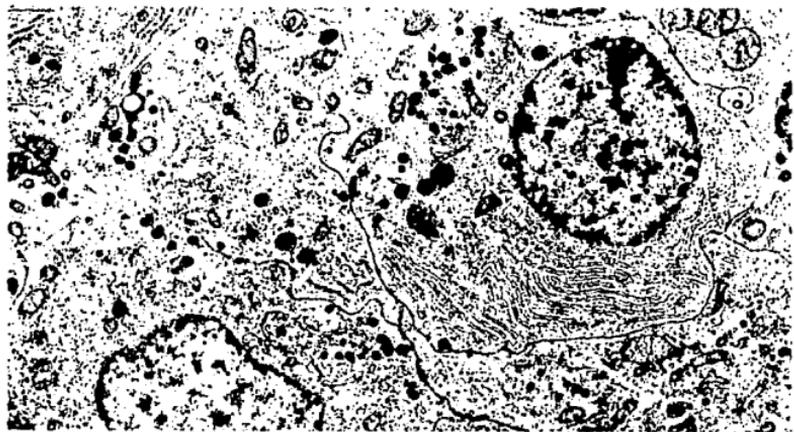
estos pacientes 26% de encontré elevación de alguna de las hormonas. El resto 27 pacientes (54%) presentaron un síndrome endócrino de esta forma: 13 casos (26%) síndrome de galactorrea amenorrea, 10 casos (20%) acromegalia, 3 casos (6%) síndrome de Cushing, 2 casos (4%) Galactorrea amenorrea y síndrome de Cushing

No hubo hormonas séricas elevadas ni síndrome endócrino en 16 casos (32%). A pesar de que con la inmunohistoquímica en todos estos casos se detectaron hormonas adenohipofisarias, 18 pacientes (36%), presentaron elevación de prolactina, 11 pacientes (22%), presentaron elevación de hormona de crecimiento, 6 pacientes (12%), presentaron elevación de prolactina y hormona de crecimiento, 3 pacientes (6%), presentaron elevación de hormona corticotropa, 2 pacientes (4%), presentaron elevación de más de 2 hormonas.

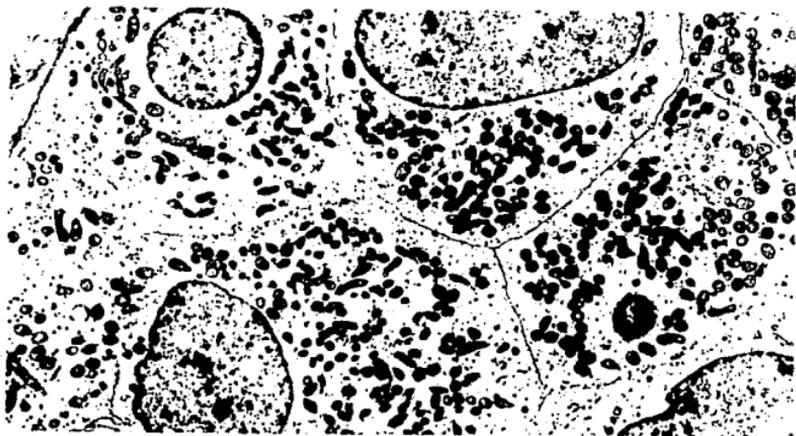
La microscopia de luz informó: 38 casos cromófilos, 8 casos acidófilos y 4 casos basófilos. Por medio de la inmunohistoquímica se encontró la presencia de 1 sola hormona en 18 casos. Siendo la prolactina la más frecuente en 8 casos, seguido por subunidad de glicoproteínas en 5 casos, ACTH en 3 casos. Hormona de crecimiento en 2 casos.

Solo 8 casos (16%), cumplieron los criterios de plurihormonalidad, 26 casos (52%), contenían 2 o más hormonas sin cumplir con estos criterios. La microscopia electrónica reveló: 9 casos de oncocitomas, 7 casos de

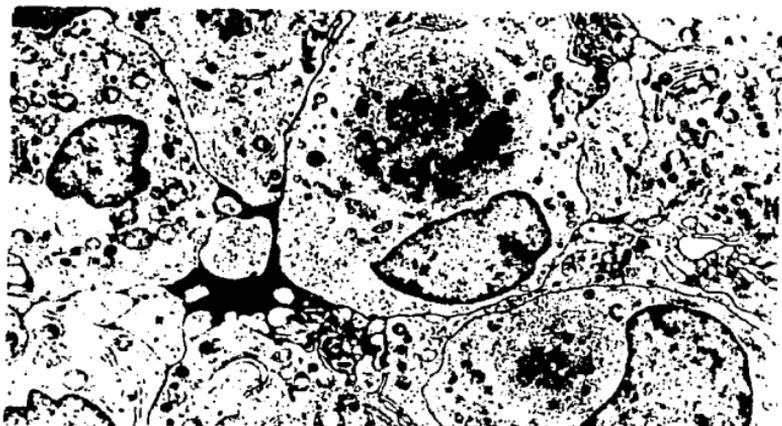
células nulas y 8 casos que llenaron los criterios de plurihormonalidad (Fig.). 2 polimorfos, 2 bimorfos, 4 monomorfos, (2 casos con características ultraestructurales de células productoras de hormonas de crecimiento, 1 caso con células de características ultraestructurales de prolactina y 1 caso con características celulares de oncocitoma). El resto de casos 26 (52%) correspondió a la imagen ultraestructural típica del adenoma correspondiente a la hormona de crecimiento que producía.



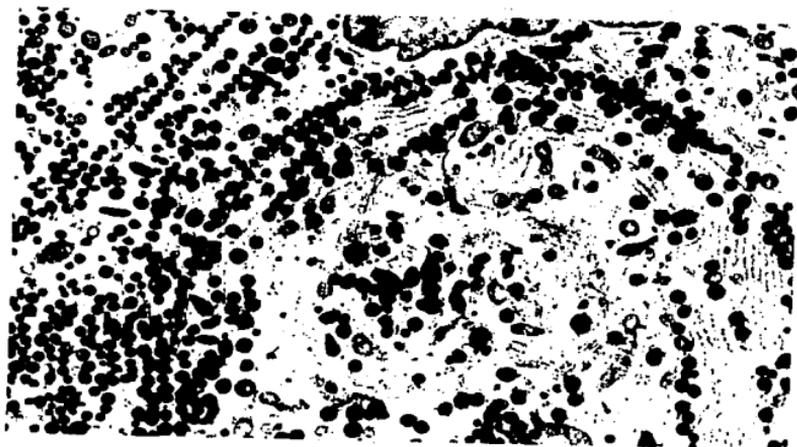
MICROSCOPIA ELECTRONICA DE PROLACTINOMA ESCASAMENTE GRANULAR
X 8,800.



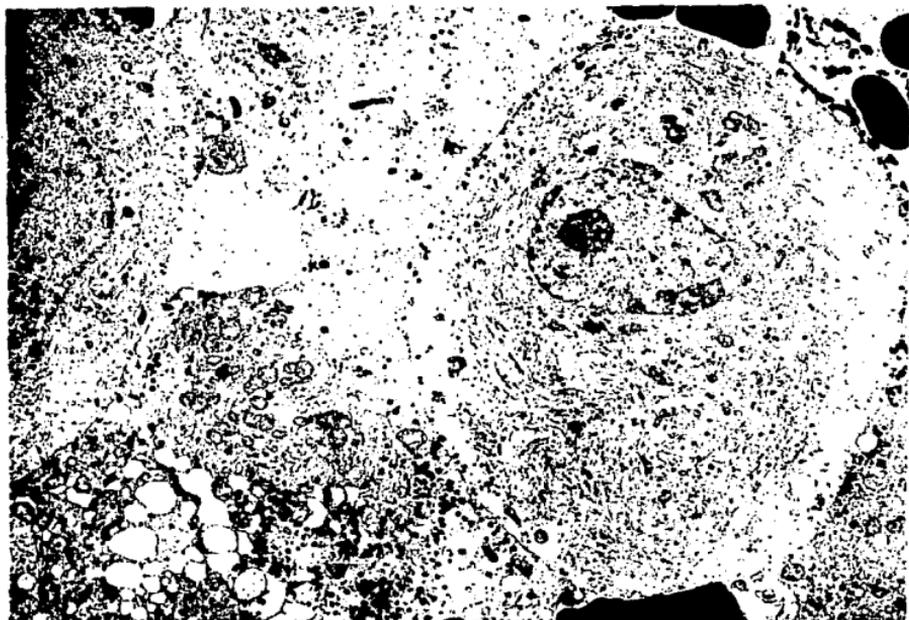
MICROSCOPIA ELECTRONICA DE ONCOCITOMA X 8,800.



MICROSCOPIA ELECTRONICA DE ADENOMA PRODUCTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO
ESCASAMENTE GRANULAR. X 9,800

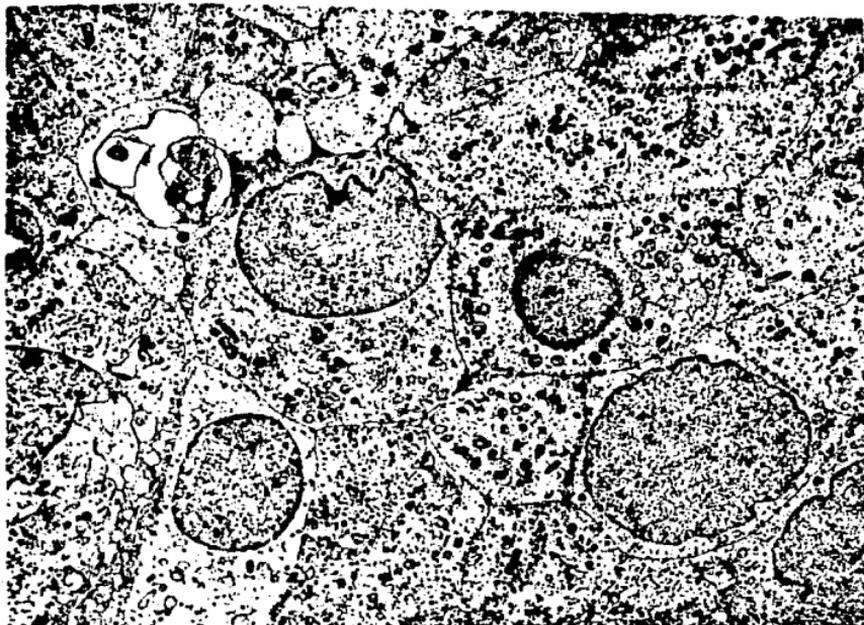


MICROSCOPIA ELECTRONICA DE ADENOMA PRODUCTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO
DENSAMENTE GRANULAR X 9,800



MICROSCOPIA ELECTRONICA DE ADENOMA PRODUCTOR

DE ACTH. X 9,600.



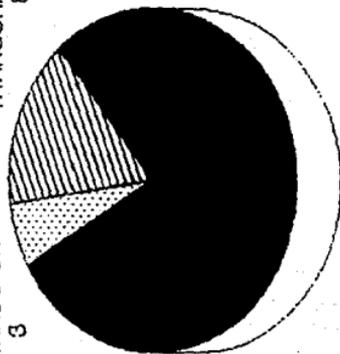
MICROSCOPIA ELECTRONICA DE ADENOMA DE CELULAS NULAS.

X 6,800.

ABORDAJES QUIRURGICOS

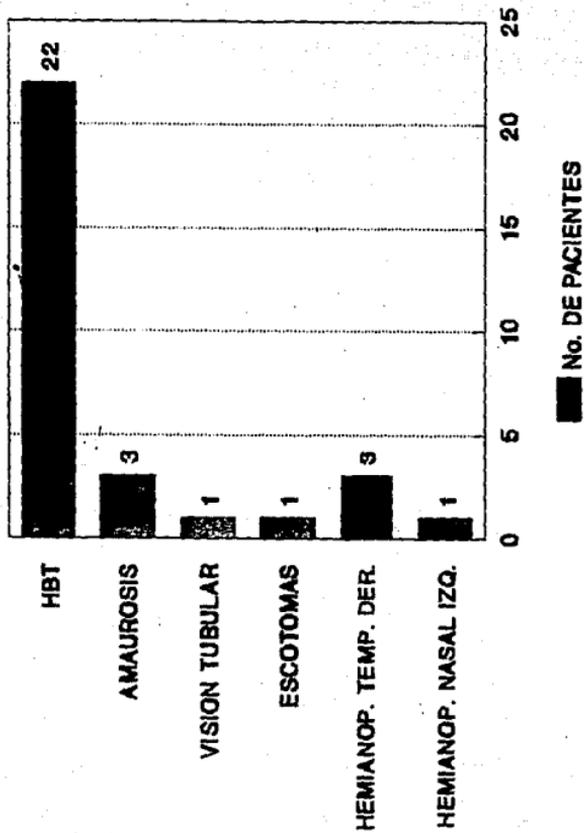
COMBINADO 6%
3

TRANSCRANEAL 16%
8

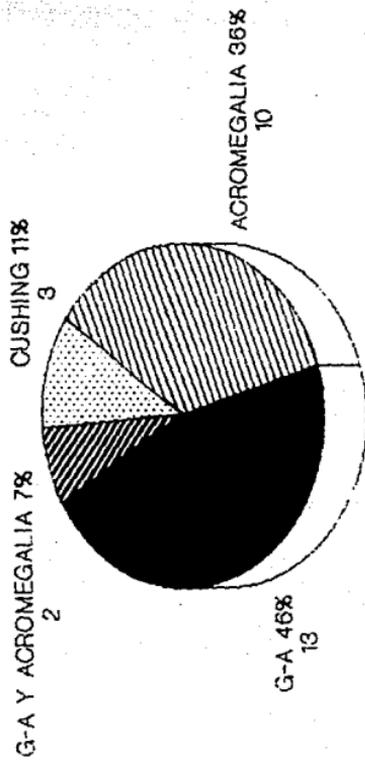


TRANSESFENOIDAL 78%
39

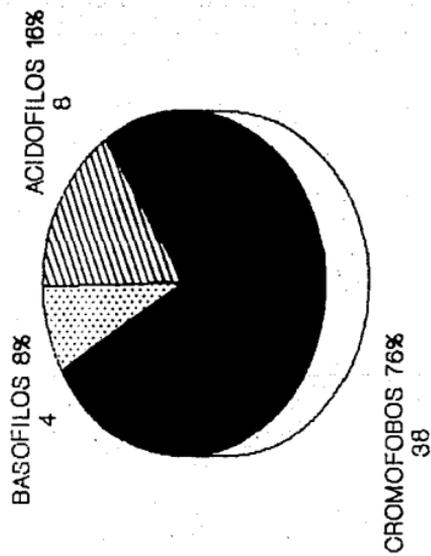
SINDROME QUIASMATICO



PACIENTES CON SINDROME ENDOCRINO



MICROSCOPIA DE LUZ



ULTRAESTRUCTURA

CELULAS NULAS 14%
7

PLURIHORMONALES 16%
8

ONCOCITOMAS 18%
9

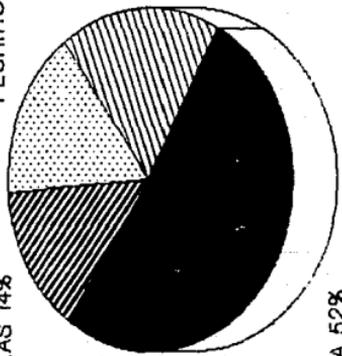
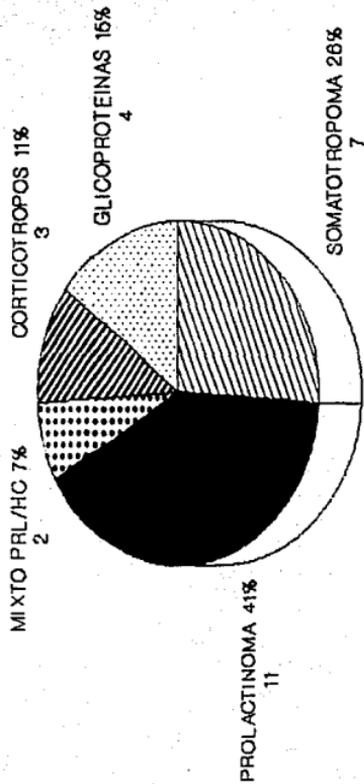


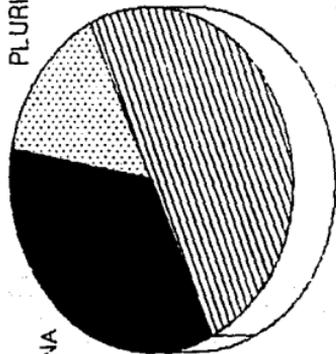
IMAGEN TIPICA 52%
26

ULTRAESTRUCTURA IMAGEN TIPICA



INMUNOHISTOQUIMICA

PLURIHORMONALIDAD
8 15%



1 SOLA HORMONA
18 35%

2 o MAS HORMONAS
26 50%

ANALISIS

La patología más frecuente con mucho de la adenohipofisis son los adenomas hipofisarios. Estos hacen una frecuencia del 10 al 25 % de todos los tumores intracraneales (2, 26).

Estos tumores pueden estar o no asociados con Acromegalia, Sx Galactorrea-Amenorrea, y Enfermedad de Cushing entre otros. Cuando no presentan alguno de los anteriores síndromes endocrinológicos se les ha llamado no funcionantes. Este concepto usado por muchos años es inadecuado ya que las células del adenoma siempre contienen algún tipo de hormona, evento que se demuestra con técnica de inmunohistoquímica.

La explicación de lo anterior está en varias teorías, tres de las cuales son las más aceptadas:

- A. La síntesis de una hormona no terminada o prohormona que carece de la actividad bioquímica para producir un determinado síndrome endócrino (3,27).
- B. La síntesis de una cantidad muy pequeña de hormona por las células del adenoma, las cuales son insuficientes para evidenciar un síndrome (3,5,11,27).
- C. La producción cualitativa y cuantitativamente normal de hormonas que al llegar al torrente sanguíneo se inactivan rápidamente (8,9,11).

En nuestros 50 casos estudiados encontramos al adenoma productor de Prolactina como la más frecuente de estas neoplasias, seguida por el adenoma productor de Hormona de Crecimiento; resultados que se han modificado con el tratamiento de bromocriptina.

tina, y que en la actualidad se han invertido, ya que la mayoría de las series quirúrgicas menciona al de Hormona de Crecimiento como el predominante (8,24,27).

Nuestros hallazgos mostraron 20 tumores que contenían células productoras de PRL, y solamente 17 mostraron elevación sérica de esta hormona que varió de 40 a 260 ngr.

Ahora, de los 20 tumores con células productoras de Prolactina, solamente 8 contenían únicamente esta hormona en el citoplasma de las células; 5 tenían otra hormona además de ésta; y 7 fueron adenomas Plurihormonales en donde se encontró la Prolactina asociada con dos o más hormonas. De los 8 adenomas plurihormonales de nuestra serie, 7 presentaron aumento de Prolactina. Este es un hallazgo importante ya que la mayoría de los adenomas Plurihormonales contienen Prolactina junto con Hormona de Crecimiento en 80 % de los casos (8). Solamente 13 pacientes de los 20 en los que se encontró células productoras de PRL presentaron Síndrome de Galactorrea-Aménorrea.

Se encontraron 17 tumores que contenían Hormona de Crecimiento en su citoplasma celular. Tres fueron adenomas somatotropos "puros"; 6 presentaron Hormona de Crecimiento asociada a otra hormona adenohipofisiaria. Es muy importante hacer notar que los 8 casos plurihormonales (100 %) contenían Hormona de Crecimiento en el citoplasma celular. Se encontró elevación sérica de Hormona de Crecimiento en sólo 12 pacientes, y se detectó Acromegalia en sólo 10. Estos hallazgos concuerdan con los de Sheithauer, Kovacs y Félix.

En 34 casos se encontró hormonas glicoprotéicas dentro del citoplasma celular, sin embargo hormona TSH sólo se detectó en 6 casos, no habiendo en ninguno aumento sérico de TSH. Hallazgo en lo que también concordamos con la literatura mundial (6).

Es importante mencionar que de los 8 casos de adenomas Plurihormonales 7 contenían una o más hormonas glicoprotéicas en el citoplasma celular.

Por medio de Ultraestructura se identificaron 4 casos de adenomas glicoprotéicos, 3 en los que aparecían todas las hormonas de esta serie, y en el resto sólo se identificó subunidad alfa.

La Inmunohistoquímica también informó que de los 15 casos entre Oncocitomas y Células Nulas sólo contenían una o más hormonas glicoprotéicas a excepción de un caso de Oncocitoma que cumplió los criterios de Plurihormonalidad, y que además de glicoproteínas contenía Hormona de Crecimiento y PRL en su citoplasma celular a pesar de tener PRL sérica elevada, y los 14 casos restantes se comportaron como no funcionantes, ya que no evidenciaron síndrome endócrino, dato que concuerda con la literatura (8,17,22).

El estudio reportó 8 casos que cumplieron con los criterios de Plurihormonalidad (22), 4 casos como Monomorfos en donde la ME calificó morfológicamente dos con apariencia celular de Somatotropos, uno con apariencia celular Lactotropo y uno con apariencia celular de Oncocitoma, dos casos Bimorfos y dos casos Polimorfos.

En cinco casos se evidenció Síndrome Endócrino caracterizado por Galactorrea-Aménorrea y Acromegalia.

Se encontró 4 casos con Hormona ACTH en el citoplasma celular, de los cuales sólo 3 manifestaron Sx de Cushing ya que un caso estaba catalogado como Plurihormonal, dato que concuerda con Sheithauer y Félix.

CONCLUSIONES

- 1.- Se operaron 50 adenomas de hipofisis en 50 pacientes.
- 2.- 29 fueron mujeres y 21 hombres
- 3.- 29 correspondieron a macroadenomas y 21 casos a microadenomas
- 4.- El adenoma cromofobo fue el mas frecuente 76%
- 5.- Al abordaje quirúrgico mas utilizado fue el transesfenoidal 78%.
- 6.- En 37 casos encontramos síndrome quiasmático donde la hemianopsia bitemporal predominó notablemente
- 7.- Al síndrome de Galactorrea-amenorrea fue el mas frecuente encontrado en 13 casos, seguido del de acromegalia en 10 casos
- 8.- La microscopía electrónica revelo 26 casos que la imagen correspondia al de la hormona producida en 9 casos a Oncocitomas, 8 casos plurihormonales y 7 casos de células nulas.
- 9.- La inmunohistoquímica revelo 2 ó más hormonas en 26 casos más del (50%), 1 sola hormona en 18 casos (35%) y plurihormonalidad en 8 casos (15%)
- 10.- Por lo tanto el diagnóstico preciso de todo adenoma hipofisiario debe ser hecho por marcadores inmunohistoquímicos y microscopía electrónica, sin menospreciar la clínica que como hemos visto es de gran utilidad.

REFERENCIAS

- 1.- Kovacs, K.; Horvath, E.; Ryan, N.: Immunocytology of the human pituitary In: Delellis RA: Diagnostic inmunocytochemistry. New York, Masson, 1981; pp. 18-35.
- 2.- Kovacs, & 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.- Landotl, A. M.: Ultrastructure of Human Sella Tumors. Correlations of clinical findings and morphology. Acta Neurochir. 1975; 22:1167 (supp.).
- 4.- Horvath, E. & Kovacs. K.: Ultrastructural Classification of Pituitary Adenoms. Can. J. Neurol. 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. 25-35.
- 6.- Kovacs, K; Horvath, E.; Eskin, C. & Weiss, M. H. : Adenoma of the Human Pituitary Gland producing Growth Hormone and Thyrotropin: A Histologic, Immunocitologic and Fine-structural Study, Virchows Arch. 1982; 395:59
- 7.- Félix L. A.; Horvath, E.; Kovacs, K.; Smyth, H. S.; Killinger, D. W.; Vale, L. : Mammosomatotroph adenoma of

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 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. *Seminars 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; 53:1538-444
- 10.- Hoen, K.; Ernhardt, F.; Fahlbusch, R.; Pickardt, C. R.; Werder, K. W.; scriba, P. C.: Recurrent goiter, hyperthyroidism galactorrhea and amenorrhea due to a thyrotropin 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, I. 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.; Natanabe, I. & Renoachary, S. S.: Immunoelectron microscopy for growth hormone and prolactin in pituitary adenomas. *Hum Pathol.*, 1987;18:367-74.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 14.- Horvath, E.; Kovacs, E.; Scheithauer, B. W.; Randall, R. W.; Laws, E. R.; Thoorner, M. D.; Tindall, G. T.; Barrow, L. B.: Pituitary adenomas producing hormones: A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of four surgically removed tumors. *Ultrastruct. Pathol.* 1983;3:17183.
- 15.- Sherry, H.; Guay, A. T.; Lee, A. K.; Hedley, Whyte, E. T.; Federman, M.; Freidberg, S. R.; Woolf, P. D.: Concurrent production of adrenocorticotropin and prolactin 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.- Carlosn, H. E.; Linfoot, I. A. & Braunstein, C.D.: Hyperthyroidism and acromegaly due to a thyrotropin releasing 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.; Exrin, C.: Null cell adenoma. *Virchows, Arch (Pathol. Anat.)*, 1980: 387:165
- 74.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 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, .; Mallot, F.: Secretion of alpha-subunit by pituitary tumors s. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1987;64:1187-93
- 22.- Félix, I, Osorio, Zarate, Kovacs. Adenomas plurihormonales de hipofisis estudio inmunistoquímico de 13 casos. Arch. Inv Médica 19;231-240. 1988.
- 23.- Félix I, ASA S, Kovacs K, Horvath E. Changing in Hormone Production in a recurrent plurihormonal adenoma. Human Pathology 1991.
- 24.- Félix I, ASA S, Kovacs K.TSH, FSH, and alfa production in a Acromegaly paciente. Arch. Patol. Lab. Med. in press 1992.
- 25.- Félix I, Aguirre, Torres Corzo, Mauro Loyu. Secreción de hormonas glicoproteicas y subunidad alfa por Oncocitomas hipofisarios. Patología vol. 28-41-44. 1990.

26.- Kernohan. S.W. Sayre G.P. Tumors of the pituitary gland and infundibulum. ARM forceps Institute Pathology Atlas of tumor pathology. section X-fasciculo 36. Washington DC 1956.

27.- Kovacs, R Lloyd, E Hovarth, S ASA. Silent Somatotroph adenomas of the human pituitary. American of Journal of Pathology Vol. 134-#2 Feb. 89.