

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**"DESCRIPCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE
ADENOMAS HIPOFISARIOS DE PACIENTES CON
ACROMEGALIA E HIPERPROLACTINEMIA"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA
P R E S E N T A:
DR. LUIS GERARDO RODRÍGUEZ TORRES

ASESORES DE TESIS:
DR. ERNESTO SOSA EROZA
DR. MARIO MOLINA AYALA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



DR ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. MOISES MERCADO ATRI
Profesor Titular del Curso de Endocrinología
Jefe del Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



DR. ERNESTO SOSA EROZA
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



DR. MARIO MOLINA AYALA
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

A Dios, por darme la oportunidad de vivir esta experiencia.

A mis Padres, a mi esposa Mayra, a mis hijos Eduardo y Andrés, por sus distintas maneras de brindarme apoyo incondicional.

A mis Maestros, por todas las enseñanzas impartidas

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Luis Gerardo Rodríguez Torres

FECHA: 30 Sept, 2004

FIRMA: 

ÍNDICE

	Páginas
1. RESUMEN.....	2
2. ANTECEDENTES.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
4. JUSTIFICACIÓN.....	7
5. OBJETIVOS.....	8
6. PACIENTES Y MÉTODOS.....	9
7. RESULTADOS.....	16
5. GRÁFICAS.....	19
6. DISCUSIÓN.....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	23
8. ANEXOS.....	25

RESUMEN

ANTECEDENTES. La Acromegalia es una rara enfermedad, con una prevalencia de de 40-60 casos/millón de habitantes. Algunos pacientes con Acromegalia presentan Hiperprolactinemia, esto puede ser debido a interrupción de la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria por compresión tumoral sobre el lactotrofo o corresponder en realidad a un tumor originado en una célula mamosomatotropa (secretora tanto de hormona de crecimiento (GH) como de prolactina (PRL), un adenoma plurihormonal o a un tumor mixto (tanto de células somatotropas como lactotropas).

Para determinar la causa de la Hiperprolactinemia se revisó el estudio inmunohistoquímico de las muestras de Adenomas de hipófisis de pacientes con Acromegalia e Hiperprolactinemia.

PACIENTES Y MÉTODOS. Se incluyeron muestras de adenoma de hipófisis de pacientes con acromegalia e hiperprolactinemia, operados por vía transesfenoidal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el periodo de enero del año 1998 a Junio del año 2002, a las que se realizó inmunohistoquímica para identificar los tipos celulares específicos y el tipo de hormona que secretan estos adenomas pituitarios. Se excluyeron otras causas de hiperprolactinemia.

RESULTADOS. Se describen los hallazgos inmunohistoquímicos de 15 pacientes con acromegalia e hiperprolactinemia (4 hombres, 11 mujeres), de edad promedio de 37 años (rango de 27 a 58 años), clínica y bioquímicamente eutiroides.

Se reportó inmunorreactividad positiva para PRL en 6 de 15 (40%) muestras de adenoma de hipófisis de los pacientes estudiados, (4 de las cuales tenían inmunorreactividad tanto para GH y PRL, 1 inmunorreactividad para GH, RPL y TSH y otra más inmunorreactividad para GH, RPL y subunidad α) quienes tenían concentraciones séricas de PRL de 168 ng/ml (± 67.5 SE) comparado con concentraciones séricas de PRL de 72.8 ng/ml (± 22.8 SE) de los 9 pacientes que presentaron inmunorreactividad negativa para PRL en la muestra de adenoma de hipófisis, sin diferencia estadística significativa ($P = 0.195$)

CONCLUSIONES. De acuerdo a los resultados consideramos que la causa de la hiperprolactinemia fue debida a la presencia de un tumor co-secretor de GH y PRL en un 26.6% de los casos presentados, a la presencia de un adenoma plurihormonal en un 13.3%, mientras que en el 60% restante de los casos, la causa de la hiperprolactinemia se atribuye a la interrupción de la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria por compresión tumoral sobre el lactotrofo.

ANTECEDENTES:

La Acromegalia es una rara enfermedad, de inicio insidioso, con una prevalencia estimada de cerca de 40-60 casos / millón de habitantes y una incidencia de 3-4 casos nuevos / año / millón de habitantes (1,2). En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, se evalúa aproximadamente 1 paciente nuevo con acromegalia al mes, lo anterior representa una incidencia de 2 a 3 casos por millón de derecho-habiente.

La gran mayoría de los casos (>99%) de acromegalia son causados por un adenoma hipofisario originado de las células somatotropas (7). Los adenomas hipofisarios con base en su tamaño pueden ser microadenomas (menores de 1 cm) o macroadenomas (mayores de 1 cm), los tumores productores de GH son en un 65% macroadenomas, pero con las nuevas técnicas de imagen de la hipófisis, se detectan cada vez más en estadio de microadenomas (5). Raramente esta enfermedad es causada por producción ectópica de GHRH o de GH (1).

El estudio con microscopía electrónica de los adenomas hipofisarios que se obtienen de pacientes con acromegalia, puede mostrar dos diferentes patrones de gránulos intracitoplasmáticos: densamente granulados o escasamente granulados, con algunas características biológicas y bioquímicas propias (6).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los tumores productores de GH constituyen un ejemplo de la posibilidad de que un solo tipo de células produzca diferentes hormonas (plurihormonalidad), pueden producir GH, PRL y subunidad α más

comúnmente, aunque también se ha observado producción de TSH, la producción de todas estas hormonas tienen en común la actividad del factor de transcripción conocido como Pit-1 en la regulación de la expresión del gen de GH, PRL y TSH, o que en un mismo tumor existan tipos celulares diferentes (células mamosomatotrópicas) (6). Una proporción de tumores presenta inmunorreacción positiva para PRL y para GH, aunque su relación con características bioquímicas del tumor no está bien establecida.

El adenoma hipofisario productor de GH es usualmente esporádico pero puede ocurrir como parte de síndromes hereditarios como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, Síndrome de McCune Albright, Acromegalia familiar y síndrome de Carney (2,7).

Las consecuencias clínicas y bioquímicas a largo plazo que resultan de la hipersecreción de Hormona de Crecimiento (GH), se caracterizan por deformidades músculo esqueléticas, crecimiento acral, deterioro en el metabolismo de Carbohidratos (CHO), Hipertensión Arterial, cardiomiopatía, un incremento en el porcentaje de mortalidad debido a eventos cardiovasculares y controversial aumento en la presencia de pólipos colónicos y subsecuente progresión a cáncer de colon (3,5); los factores asociados a este incremento en la mortalidad son las concentraciones de GH e IGF-1 (factor de crecimiento insulinoide tipo I), así como la duración de la enfermedad, la edad del paciente, y la presencia de diabetes e hipertensión arterial (11). También se observan efectos de masa del tumor incluyendo cefalea, hasta en un 55% de los casos, alteración de los campos visuales con hemianopsia uni o bitemporal, y reducción de la agudeza visual por compromiso del nervio óptico, los cuales son más severos en macroadenomas de comportamiento invasor (1,7).

Algunos pacientes con Acromegalia, presentan niveles de Prolactina (PRL) superiores al rango normal, esto puede ser debido a interrupción de la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria (DA), compresión tumoral sobre el lactotrofo o corresponder en realidad a un tumor originado en una célula mamosomatotropa (productora tanto de GH como de PRL) o a un tumor mixto, tanto de células somatotropas como lactotropas (5).

En el presente trabajo se empleará la inmunohistoquímica para identificar y localizar los tipos celulares específicos y el tipo de hormona que producen los adenomas pituitarios, considerando el importante hecho de que todas las hormonas secretadas por la adenohipófisis son proteínas pequeñas o glucoproteínas (16), y de esta manera poder determinar si el incremento en la producción de Prolactina, en pacientes con acromegalia, se debe a la co-existencia de células lactotropas en los tumores pituitarios productores de GH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la proporción de tumores en los que coexiste una reacción inmunohistoquímica positiva para GH y PRL obtenidos de pacientes con Acromegalia e Hiperprolactinemia?

¿Qué proporción de adenomas hipofisarios resecados de pacientes con acromegalia e hiperprolactinemia tienen un tumor de células precursoras (plurihormonal) y qué proporción presenta las características de un tumor co-secretor de GH y PRL?

¿En que proporción de los pacientes con acromegalia e hiperprolactinemia, ésta última es debida a interrupción de la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria, por efecto de masa del tumor?

JUSTIFICACIÓN:

La presencia de hiperprolactinemia en pacientes con diagnóstico de Acromegalia se presenta en hasta un 32%, y hasta ahora, no está bien determinada la causa de la hiperprolactinemia, aunque se señala que este aumento en los niveles de prolactina, son debidos a desinhibición del tono dopaminérgico, compresión tumoral sobre el lactotrofo, también puede ser originada por un tumor de células mamosomatotropas o por un tumor mixto (con células somatotropas y lactotropas).(6,12).

Por tal razón, realizamos una correlación de los hallazgos clínicos y bioquímicos con los reportes inmunohistoquímicos para GH y PRL, del material quirúrgico de pacientes post operados de adenoma productor de GH.

OBJETIVO:

1. Describir los hallazgos Inmunohistoquímicos para GH y PRL, del tejido de adenoma de hipófisis resecado en pacientes con Acromegalia e hiperprolactinemia.
2. Investigar la proporción de adenomas hipofisarios resecados de pacientes con acromegalia e hiperprolactinemia que tienen un tumor de células precursoras (plurihormonal) y la proporción que presenta características de un tumor Co-secretor de GH y PRL.
3. Investigar la proporción de pacientes con acromegalia, que presentan hiperprolactinemia debida a interrupción de la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria, por efecto de masa del adenoma.

PACIENTES Y MÉTODOS:

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Transversal Descriptivo

2. UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de Acromegalia que presentaron hiperprolactinemia previo a la resección de Adenoma de hipófisis, y a quienes se realizó estudio de Inmunohistoquímica para GH y PRL, de la lesión hipofisaria resecada, que durante el periodo comprendido de Enero de 1998 a Junio del 2004, fueron atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

A) Inmunohistoquímica para GH:

-Tipo de variable. Nominal dicotómica, medida como positivo o negativo.

-Definición conceptual: Técnica de inmunotinción que permite demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejido, utilizando anticuerpos marcados. Y se basa en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los antígenos correspondientes (16,17).

-Definición operacional: Se consideró como positivo cuando el análisis de Inmunohistoquímica de la lesión hipofisaria, reportó al menos una (+) para GH, Y

negativo cuando el análisis de Inmunohistoquímica de la lesión hipofisaria reportó negativo para GH.

B) Inmunohistoquímica para PRL.

-Tipo de variable. Nominal dicotómica, medida como positivo o negativo.

-Definición conceptual: Técnica de inmunotinción que permite demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejido, utilizando anticuerpos marcados. Y se basa en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los antígenos correspondientes (16,17).

-Definición operacional: Se consideró como positivo cuando el análisis de Inmunohistoquímica de la lesión hipofisaria, reporta al menos una (+).para PRL. Y negativo cuando el análisis de inmunohistoquímica de la lesión hipofisaria reportó negativo para PRL.

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se trata de un trabajo descriptivo en que no se plantea prueba de hipótesis. Se estudió una muestra por conveniencia que está constituida por las muestras de adenoma hipofisario que cubrieron los criterios de inclusión y que se obtuvieron durante el periodo comprendido entre Enero de 1998 y Junio del 2002.

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Inclusión

Muestras de adenoma hipofisario de pacientes con características clínicas y bioquímicas de Acromegalia, e hiperprolactinemia de acuerdo a una evaluación hormonal inicial.

- IGF 1 por arriba del rango normal para la edad y sexo (1,3)
- Falla en la supresión de GH a < 1 ng/ml (< 2 mU/L) en respuesta a una carga oral de glucosa de 75 g. (1,3).
- Hiperprolactinemia (PRL > 25 ng/ml) en al menos dos determinaciones realizadas en Ayuno (14), previo a la cirugía.
- Evidencia de tumor hipofisario en Imagen de resonancia magnética,

Muestras de adenoma hipofisario de todos los pacientes sometidos a Resección quirúrgica del Adenoma Hipofisario, que contaban con una evaluación hormonal prequirúrgica y postquirúrgica (3 meses después de la cirugía) que incluía determinación de IGF1, GH, Prolactina, cortisol, T4L, TSH, FSH, LH, Testosterona o estradiol según el sexo.

Muestras de adenoma hipofisario de todos los pacientes operados de Acromegalia que cursaron con hiperprolactinemia y que se realizó estudio inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica.

No Inclusión

Muestras de adenoma hipofisario de pacientes que no contaban con expediente clínico ó estudio bioquímico completo.

Muestras de adenoma hipofisario de pacientes con evidencia de otras causas de hiperprolactinemia como Insuficiencia renal crónica, cirrosis, hipotiroidismo, hipocortisolismo, embarazo, uso de medicamentos (fenotiazinas, haloperidol, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, reserpina, alfa metildopa, metoclopramida, amoxepin, cocaína, verapamilo, estrógenos), lesiones en la caja torácica, lesiones en médula espinal, lesiones hipotalámicas u otras lesiones hipofisarias a excepción de Acromegalia (14).

5. PROCEDIMIENTO GENERAL

Una vez aceptado por el comité local de Investigación, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Acromegalia que presentaron hiperprolactinemia previo a la resección de los Adenomas de hipófisis, y se recabaron las características clínicas y bioquímicas de las evaluaciones prequirúrgicas y postquirúrgicas, así como los reportes inmunohistoquímicos de la pieza quirúrgica enviada a patología, en una hoja de vaciamiento de datos.

En la hoja de datos # 1, se recabaron las características clínicas de los pacientes y co-morbilidades (ver anexo).

En la hoja de datos # 2, se reúnen las características bioquímicas de los pacientes. prequirúrgicas y postquirúrgicas (ver anexo).

La hoja de datos # 3, muestra la relación de los niveles de Prolactina y el reporte inmunohistoquímico para GH y PRL, del adenoma hipofisiario reseado (ver anexo).

Ensayos Hormonales. GH fue medida usando un ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente de dos sitios en fase sólida con empleo de un analizador automático (IMMULITE), con un límite de detección de 0.01 ng/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 6% ambos (Diagnostic Products Corp, Los Angeles,CA).

IGF -1 fue separado de su unión a proteínas transportadoras usando un procedimiento de extracción ácido-etanol. Los niveles de IGF-1 fueron cuantificados por la extracción de muestras simples, usando un ensayo inmunoradiométrico de dos sitios (Diagnostic Systems Laboratory, Webster, TX) con un coeficiente de variación intra e interensayo de 2.6% y 4.4%, respectivamente.

Los valores normales de referencia para IGF-1 usados en nuestro laboratorio de acuerdo a la edad y género son como se expone:

De 20 a 25 años, 215-590 ng/mL en hombres y 110-521 ng/mL en mujeres; de 25 a 30 años, 120-480 ng/mL en hombres y 129-502 ng/mL en mujeres; de 30 a 40 años,

100-470 ng/mL; en hombres y 130-354 ng/mL en mujeres; de 40 a 50 años, 100-300 ng/mL en hombres y mujeres; de 50-70 años, 78-260 ng/mL.

Prolactina fue medida de una muestra matutina (entre las 8:00 – 9:00 a.m.), mediante Radioinmunoanálisis (RIA) usando kits comerciales, con un coeficiente de variación intra e interensayo de 5% y 7% respectivamente.

La **Inmunohistoquímica** para la detección intracelular de las hormonas hipofisarias se realizó en tres etapas.

En la primera, se trató el portaobjetos con el corte histológico de hipófisis, con una solución que contiene el anticuerpo de la hormona que se deseaba localizar.

En la segunda, se colocó el portaobjetos en presencia de una solución de antigammaglobulina marcada con la enzima peroxidasa.

Finalmente en la tercera y última etapa, se incubó el portaobjetos con 3-3'-diaminobencidina que, bajo la acción de la peroxidasa forma un precipitado que permite la identificación de la hormona.

6. ANALISIS ESTADISTICO

A) Estadística descriptiva: Se realizó a través de medidas de tendencia central y medidas de dispersión, así como frecuencias

B) Presentación de datos: Se presentan los resultados a base de tablas y gráficas.

7. CONSIDERACIONES ETICAS:

No amerito realizar hoja de consentimiento informado, pues los resultados que se obtuvieron en la investigación, provenían del reporte Inmunohistoquímico de la muestra de Adenoma de Hipófisis resecado de los pacientes que se incluyeron, que se realiza de rutina en el Servicio de Patología y de los Expedientes Clínicos y mantuvimos el anonimato de la identidad de los pacientes.

8. RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

A). RECURSOS HUMANOS.

Dr. Ernesto Sosa Eroza. Médico Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Dr. Mario Molina Ayala. Médico Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Dr. Luis Gerardo Rodríguez Torres. Médico Residente del 4to año de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

B). RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS.

Expediente clínico de los pacientes seleccionados.

RESULTADOS

Se identificaron 48 pacientes con diagnóstico de acromegalia e hiperprolactinemia mayor a 25 ng/ml., que durante el periodo comprendido entre Enero de 1998 y Junio del 2002 fueron intervenidos quirúrgicamente para resección de adenoma hipofisario. Veintidós de estos pacientes fueron excluidos del estudio por no reunir los criterios de selección. El estudio inmunohistoquímico fue completo y evaluable en 15 muestras. Las muestras de los adenomas hipofisarios correspondieron a 11 mujeres y 4 hombres, la edad promedio fue de 37 años (27-54) con las características clínicas que se describen en la Tabla 1.

Se reportaron 6 muestras de adenoma hipofisario con inmunorreactividad positiva a PRL (4 predominantemente positivas para GH, 1 positiva además para GH y TSH, 1 positiva para GH y subunidad α). De las 9 muestras restantes, en 3 se reportó inmunorreactividad positiva exclusivamente para GH, y las restantes fueron positivas para GH más TSH (1), ACTH (2), TSH y ACTH (1), LH, FSH y ACTH (1), LH (1).

La concentración sérica de PRL en el grupo de pacientes cuya muestra de adenoma hipofisario fue positiva para PRL en el estudio inmunohistoquímico fue de 168 ng/mL (± 67.5 SE) mientras que la concentración sérica de PRL en el grupo con inmunorreactividad negativa para PRL fue de 72.8 ng/mL (± 22.8 SE). A pesar de que protocolo no fue realizado específicamente para buscar diferencias entre los grupos, realizamos una prueba no paramétrica (Wilcoxon) con la cual encontramos que no hay

diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.195$) en la concentración de PRL entre los pacientes con adenoma positivo o negativo por inmunohistoquímica para PRL. Como era esperado, no hubo diferencia al comparar las concentraciones de GH basal ($p = 0.9$), GH nadir ($p = 0.9$) e índice de IGF-I ($p = 0.088$).

TABLA 1. Características Clínicas

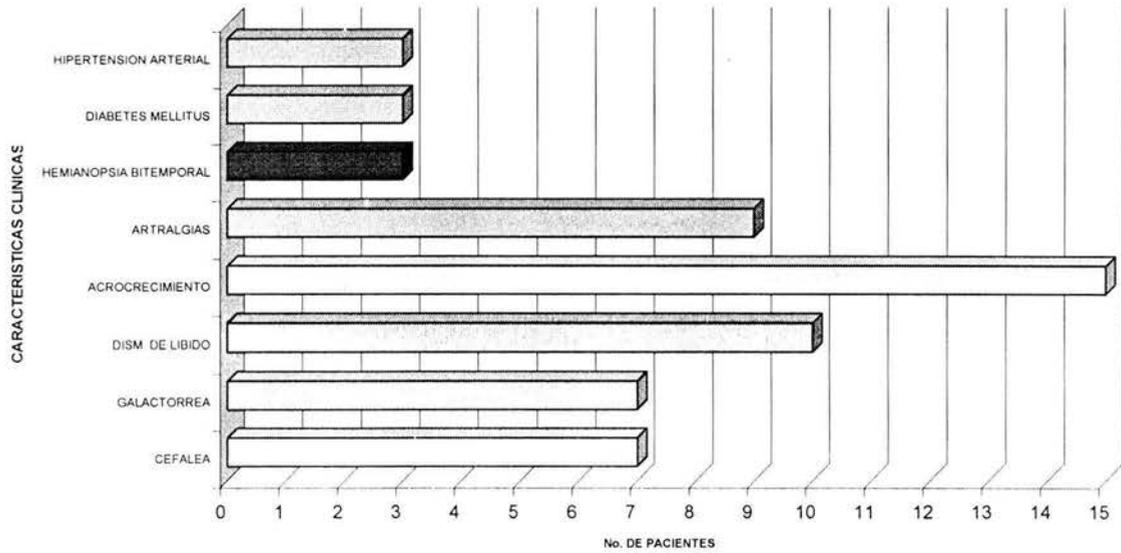
Características Clínicas	Pacientes con Inmunoreactividad Positiva a Prolactina	Pacientes con Inmunoreactividad Negativa a Prolactina
No. De Pacientes	n = 6	n = 9
Edad	33 (27.7 – 44.5)	37 (27.5 – 47)
Sexo (Fem / Masc)	4 / 2	7 / 2
Galactorrea	2 (33.3%)	5 (55.5%)
Disminución de La Libido	4 (66.6%)	6 (66.6%)
Hemianopsia Bitemporal	1 (16%)	2 (22%)
Diabetes mellitus	2 (33.3 %)	1 (11.1%)
Hipertensión Arterial	1 (16.6%)	2 (22.2%)
Hipogonadismo Hipogonadotrófico	3 (50%)	4 (44.4%)
Macroadenoma	6 (100%)	7 (77%)

TABLA 2. Características Bioquímicas

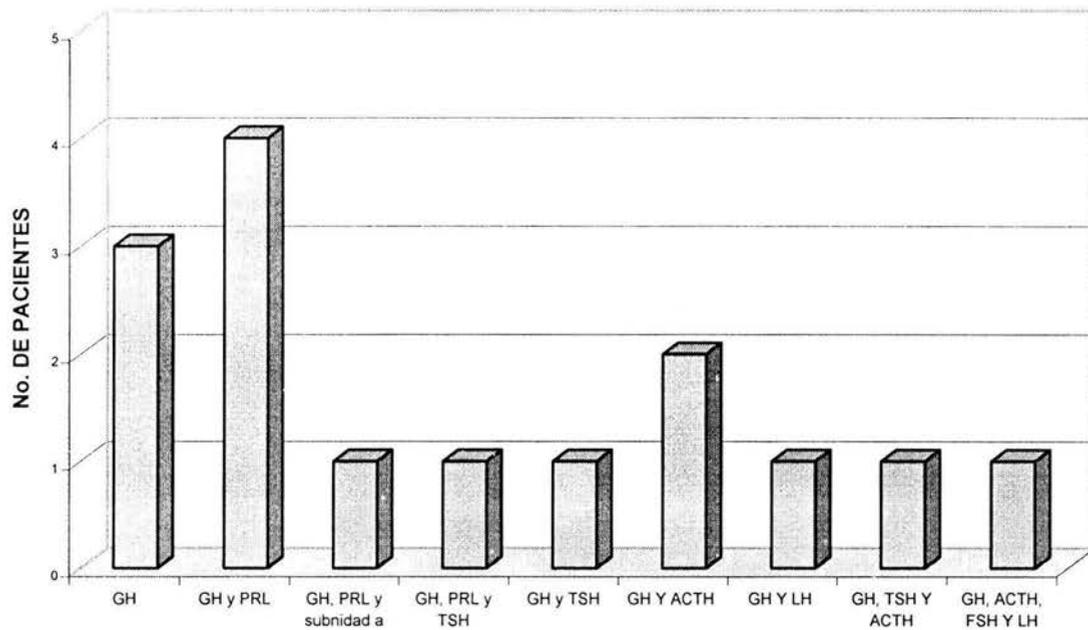
Características Bioquímicas	Pacientes con Inmunoreactividad Positiva a Prolactina	Pacientes con Inmunoreactividad Negativa a Prolactina	P
No. De Pacientes	n = 6	n = 9	
Prolactina sérica	168 ng/ml ± (67.5 SE)	72.8 ng/ml ± (22.8 SE)	P = 0.195
GH basal	21.58 ng/ml ± (7,85 SE)	18.98 ng/ml ± (4.1 SE)	P = 0.9
GH nadir	15.6 ng/ml ± (5.7 SE)	15.2 ng/ml ± (4.2 SE)	P = 0.9
Índice de IGF 1	1.39 ± (0.24 SE)	1.87 ± (0.3 SE)	P = 0.088

GRÁFICAS

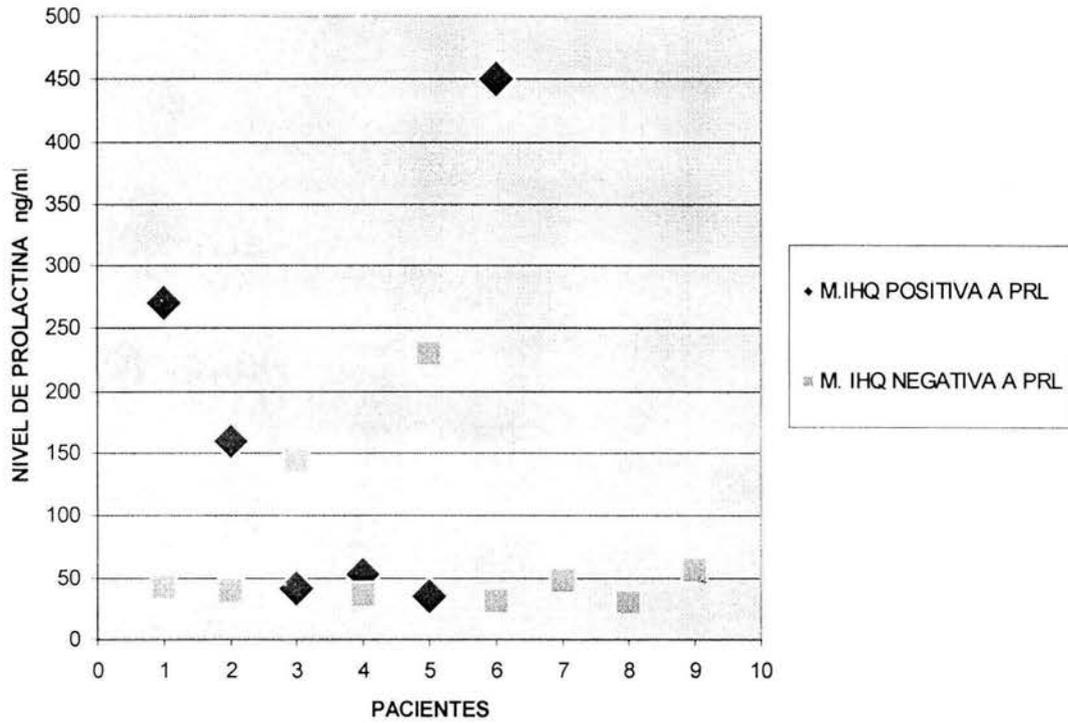
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



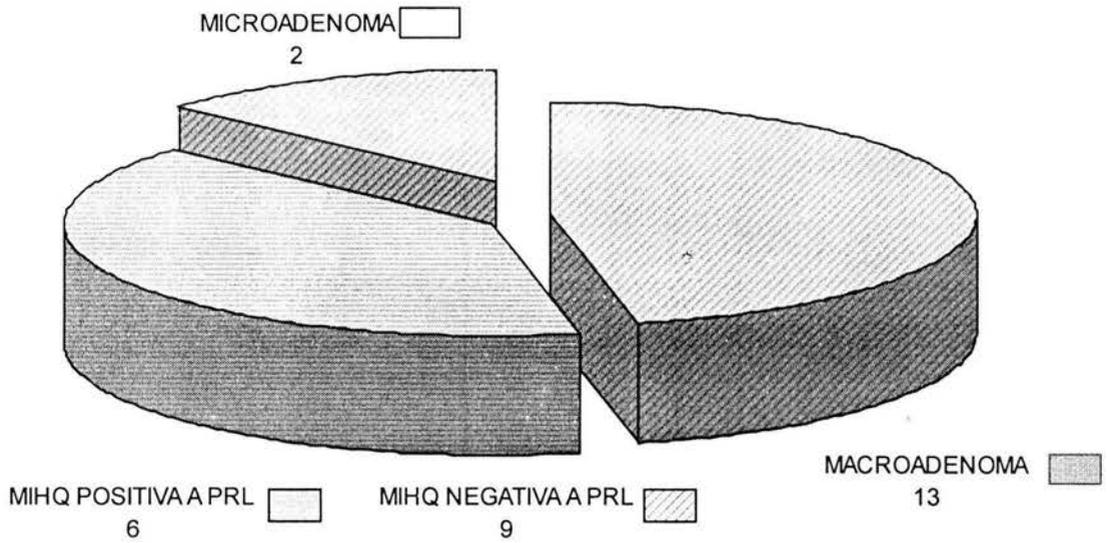
REPORTE DE INMUNOHISTOQUÍMICA



NIVELES DE PROLACTINA



TAMAÑO TUMORAL



DISCUSIÓN:

En el presente estudio, se analizaron los resultados de Inmunohistoquímica de 15 muestras de adenoma de hipófisis de pacientes con acromegalia e hiperprolactinemia, con características demográficas similares, de las cuales se reporto inmunorreactividad positiva a PRL en 6/15 muestras (40%) mientras que en el resto de los pacientes 9/15 (60%) se reporto inmunorreactividad negativa a PRL. Galactorrea se observo en un 33.3% en los pacientes del primer grupo mientras que estaba presente en un 55.5% de los pacientes del segundo grupo. Así mismo observamos hipogonadismo hipogonadotrófico en un 50% de los pacientes del primer grupo, y en un 44.4% de los pacientes del segundo grupo.

Podemos concluir que la hiperprolactinemia en 4 de los pacientes que presentaron inmunorreactividad positiva tanto para GH y PRL, era debida a la presencia de un tumor co-secretor de GH y PRL. Mientras que en los 2 pacientes restantes que presentaron inmunorreactividad positiva para PRL la causa de la hiperprolactinemia fue la presencia de un adenoma plurihormonal (que resultò inmunorreactivo para GH, PRL y subunidad α en una muestra y GH, PRL y TSH en otra muestra).

Consideramos que la causa de la hiperprolactinemia en 9/15 pacientes que mostraron inmunorreactividad negativa a PRL, fue debida a interrupción de la vía dopaminérgica hipotálamo-hipofisaria por compresión tumoral sobre el lactotrofo.

Al comparar los niveles séricos de PRL de ambos grupos, observamos una tendencia a presentar niveles de PRL más elevados en el grupo de pacientes con inmunorreactividad

positiva a PRL ($168 \text{ ng/ml} \pm 67.5 \text{ SE}$) que en el grupo de pacientes con inmunorreactividad negativa a PRL ($72.8 \text{ ng/ml} \pm 22.8 \text{ SE}$) aunque no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.195$) probablemente debido al pequeño tamaño de muestra.

BIBLIOGRAFIA:

1. Melmed S. Acromegaly .Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30(3);565-584.
2. Melmed S. The Pituitary. Blackwell Science, Inc 4ta Ed. 1998; 413-477.
3. Consensus Statement.Biochemical Assessment and Long-Term Monitoring in patients with acromegaly statement from a Joint Consensus conference of the Growth hormone research society and the Pituitary society. J. Clin Endocrinol Metab 2004;89;(7);3099-3102.
4. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of Acromegaly: A Consensus statement. J. Clin Endocrinol Metab 2000; 85; 526-29.
5. Molitch ME Clinical Manifestations of Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21(3); 597-614.
6. Asa SL The Pathology of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28 (1); 13-38.
7. Bauman G. Growth hormona and its disorders. In Becker KL (Ed) Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia, Lippincort Williams & Wilkins, 2001, pp 129-145.
8. Melmed S. Patogenesis of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28 (1); 1-13.
9. Espinosa de los Monteros AL, Mercado M, Sosa E et al. Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucosa-suppressed growth hormona levels alter pituitary surgery in patients with acromegaly. J. Neurosurg 2002;97;287-92
10. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of Acromegaly with dopamine agonist. Endocrinol Metabl Clin North Am 1992;21(3);713-735.

11. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly, *J. Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):667-74
12. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet*, 1998, 352; 1455-61.
13. Colao A, Ferone D, Lombardi G. et al. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Patogenesis and Management. *Endocr. Rev.* 2004; 25; 102-152.
14. Schlechte JA. Prolactinoma. *N. Engl J. Med* 2003; 349; 2035-2041.
15. Bergman R, Adela A. *Histología*; 284-290; Primera Edición, McGraw-Hill Interamericana, México, 1998.
16. Gartner L.P., Hiatt J. *Histología, Texto y Atlas*, 265-271, Primera Edición, McGraw-Hill Interamericana, México D.F., 1997.

ANEXOS

Hoja de datos # 1 Manifestaciones Clínicas

Pac	Edad	Sexo	Manifestaciones Clínicas						
			Cefalea	Galactorrea (+) disminución de libido (*)	Acrocrecimiento	Artralgias	Hemianopsia bitemporal	Diabetes mellitus	HAS
1	28	F	--	++ / *	+++	+	--	--	--
2	31	M	--	**	++	--	--	++	--
3	29	M	++	**	++	--	--	--	--
4	49	F	--	++ / *	+++	++	--	--	--
5	37	F	+	+ / *	++	+	--	--	--
6	30	F	--	++ / **	+++	+	--	--	--
7	35	M	+	- / *	++	--	++	--	--
8	29	F	++	+ / **	+++	++	++	++	--
9	54	F	--	-- / *	++	++	--	--	++
10	27	F	--	-- / --	++	--	--	--	++
11	36	F	--	++ / *	++	++	--	--	--
12	37	F	+	++	+++	+	--	--	--
13	43	F	--	-- / --	++	--	--	++	--
14	50	F	+	-- / --	+++	--	++	--	++
15	44	M	++	-- / --	++	++	--	--	--

Hoja de datos 2 . Características Bioquímicas

Paciente	Edad	Sexo	Evalua	GHb. ng/ml	GHn. ng/ml	IGF1. ng/ml	PRL 1 ^a / 2 ^a . .ng/ml	TSH μU/m l	T4L μg/dl	Corti μg/dl	FSH U/L	LH U/L	T ng/dl E2 pg/ml
1	28	F	A	58	42	558	450/357	0.9	1.1	20.1	4.9	0.8	24.6
			B	8.8	0.54	527.	21.9/28.5	1.11	1.3	20.7	5.1	1.7	10
2	31	M	A	19.5	17.9	600	270/253	1.1	1.4	10.6	5.5	2.2	277
			B	0.6	0.41	383	10.2/6.2	0.97	1.7	7.5	5.5	1.7	280
3	29	M	A	2	1.5	591	230/340	1.9	1.3	11.7	--	--	350
			B	1.2	0.9	363	141/99.4	1.1	0.89	9.8	3.3	2.1	283
4	49	F	A	10.1	6.1	465	59 / 48	2.2	1.7	9	7	6	25
			B	2.2	1.5	447	15 / 5.1	2.4	0.8	16.5	18.1	10.1	10
5	37	F	A	22.6	22	>600	140/127	0.9	1.5	18.9	3.1	5.7	55.5
			B	4.1	2.3	502	8.6 / 8.1	1.8	1	18.4	4.6	1.2	147
6	30	F	A	16.9	5	568	56 / 43	2.5	1.7	58	2.6	3.2	23
			B	1.7	0.5	510	24 / 12.9	0.6	1.5*	15.1	0.6	1.3	42.7
7	35	M	A	15.1	10.1	600	53 / 45	2	1.2	16	0.05	< 3	0.40
			B	0.76	0.32	334	9 / 5	1.4	1.7	12	3.8	3.2	2.6
8	29	F	A	15.1	10.1	>600	46 / 34	3.4	1.1	15	1.6	<0.7	< 10
			B	2.1	1.8	97	2.9 / 2.9	0.93	1.4	15.6	0.1	0.1	10
9	54	F	A	1.2	1	532	42 / 53	1.1	1.0	90	76	43	< 10
			B	1.7	0.56	244	10 / 18.6	1.3	1.2	17.7	54	20	< 10
10	27	F	A	3.1	2.2	538	41 / 38	2.8	0.9	10	4	3	57
			B	0.74	0.54	511	7.7 / 6.1	1.8	1	8.2	0.8	1.7	176
11	36	F	A	19.5	17.9	>600	39 / 37	3	0.9	18	6	< 3	28
			B	4.1	3.4	581	24 / 22	0.01	1.7*	< 1	0.6	0.3	20
12	37	F	A	21.1	15.7	712	36 / 31	1.8	1.1	14	3	3	82
			B	2.5	1.6	594	15 / 19.5	1.2	1.1	9.4	1.4	1.2	101
13	43	F	A	23.7	15.3	502	35 / 33	1.3	1.2	15	11	66	113
			B	0.18	0.13	47	11 / --	0.5	1.5*	10	0.27	> 3	--
14	50	F	A	>40	>40	501	32 / 30	2.5	1.7	11	54	31	< 10
			B	5.7	4.3	520	12.8 / 13	0.5	1.4*	10.9	28.3	11.1	10
15	44	M	A	32.5	24	1250	29.9/33.3	2.6	1.0	8.6	1.8	3.6	12.3
			B	0.83	0.07	264	7.3 / 7.8	2.2	1.2	15.7	1.5	2.8	--

A. Prequirúrgico B. Postquirúrgico

* Hipotiroidismo central postquirúrgico.

Hoja de Datos 3. Reporte Inmunohistoquímico de Muestras de Adenoma de Hipófisis.

No. Paciente	Edad (años)	Sexo	PRL Sérica (ng/ml)	HISTOPATOLOGICO	INMUNOHISTOQUIMICA						
					Subunidad a	GH	TSH	PRL	LH	FSH	ACTH
1	28	F	450	Acidofilico cromofóbico y		++		+			
2	31	M	270	Acidofilico		++	+	++			
3	29	M	230	Acidofilico		+	+				+
4	49	F	159	Acidofilico Cromofóbico y		++		+			
5	37	F	144	Acidofilico cromofóbico y		++	+				
6	30	F	56	Acidofilico		++					+
7	35	M	53	Acidófilico Cromofóbico y		++		+			
8	29	F	48	Acidofilico cromofóbico y		++					+
9	54	F	42	Acidofilico cromofóbico y		+					
10	27	F	41	Acidofilico	+	++		+			
11	36	F	39	Acidofilico		++					
12	37	F	36	Acidofilico cromofóbico y		++			+		
13	43	F	35	Acidófilico		++		+			
14	50	F	31	Acidofilico		++			+	+	+
15	44	M	29.9	Acidófilico cromofóbico y		++					