



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“ADENOMAS HIPOFISIARIOS. CORRELACIÓN
MORFOLÓGICA E INMUNOFENOTÍPICA EN UNA SERIE
DE CASOS. HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, 2010-2020”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:
ROCIO GABRIELA MORALES QUEZADA**

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. TERESA C. CUESTA MEJÍAS**

**ASESOR DE TESIS:
DR. CARLOS ALBERTO SERRANO BELLO**

**ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS:
DR. ADOLFO LÓPEZ ORNELAS**

CIUDAD DE MÉXICO 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



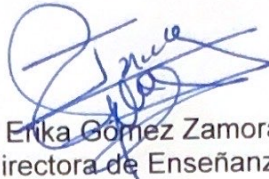
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dra. Enka Gómez Zamora
Subdirectora de Enseñanza



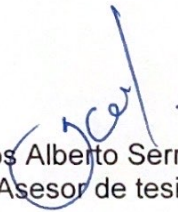
Dr. Erik Efraín Sosa Durán
Jefe de Posgrado



Dr. José Rafael Peñavera Hernández
Profesor titular del curso del curso de posgrado en Anatomía Patológica



Dra. Teresa C. Cuesta Mejías
Directora de tesis



Dr. Carlos Alberto Serrano Bello
Asesor de tesis



Dr. Adolfo López Ornelas
Asesor metodológico

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	4
1.1 INTRODUCCIÓN	4
1.2 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA HIPÓFISIS	4
1.3 TUMORES HIPOFISIARIOS.....	7
1.4 EPIDEMIOLOGÍA	7
1.5 ADENOMAS HIPOFISIARIOS	7
1.6 CLASIFICACIÓN	7
1.7 TRATAMIENTO	10
2. JUSTIFICACIÓN	11
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
4. HIPÓTESIS	11
5. OBJETIVOS	12
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	12
5.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	12
6. METODOLOGÍA	13
6.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	13
6.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN	13
6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	13
6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES	14
6.6 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	16
6.6.1 <i>Técnicas</i>	16
7. RECURSOS	17
8. ASPECTOS ÉTICOS	17
9. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	17
10. RESULTADOS	18
11. DISCUSIÓN	26
12. CONCLUSIONES	27
13. REFERENCIAS	28
14. BIBLIOGRAFÍA	30

1. Antecedentes

1.1 Introducción

Los tumores hipofisarios en general representan el 15% de los tumores intracraneales y la mayor parte de estos corresponden a adenomas. A pesar de que se trata de neoplasias benignas, los adenomas hipofisarios son causa frecuente de morbilidad ya sea por los síntomas secundarios a la hipersecreción de hormonas hipofisarias (hormona de crecimiento, hormona estimulante de tiroides, prolactina, hormona folículo estimulante/luteinizante, hormona adrenocorticotrópica) o al efecto de masa ocasionado en estructuras adyacentes. En casos excepcionales son causa de mortalidad principalmente en subtipos agresivos que tienden a invadir estructuras adyacentes o cuando debido a su gran tamaño comprimen estructuras vitales. Existen varias clasificaciones; de acuerdo a la aparición de síntomas relacionados a la hiperproducción de hormonas hipofisarias o no se clasifican como funcionantes o no funcionantes respectivamente; con base en el tamaño se clasifican como microadenomas, macroadenomas y adenomas gigantes. Histopatológicamente se clasifican según la inmunorreactividad presente hacia los 5 tipos de hormonas secretadas por la adenohipófisis y así poder establecer un manejo terapéutico adecuado además de que permite identificar adenomas hipofisarios con un comportamiento agresivo.

1.2 Anatomía e histología de la hipófisis

La hipófisis es una glándula endocrina que pesa en promedio 600 g y mide aproximadamente 13x10x6 mm, sin embargo, durante el embarazo aumenta su tamaño hasta en un 30% como resultado de la hiperplasia de células lactotropas [1]. Está compuesta por un lóbulo anterior (adenohipófisis), un lóbulo posterior (neurohipófisis) y una zona intermedia [1,2].

La adenohipófisis se deriva del ectodermo de la orofaringe (bolsa de Rathke), constituye el 80% del volumen de la hipófisis e incluye la pars distalis, intermedia y tuberalis [1]. En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) es posible identificar tres tipos celulares de acuerdo a su afinidad tintorial: acidófilas (40%), basófilas (10%) y cromóforas (50%) [1] sin embargo esta clasificación no brinda información respecto a la actividad secretora hormonal de estas células [2]. Las células están organizadas en nidos, cordones y pequeños ácinos separados por una red capilar entrelazada. Este patrón arquitectural puede demostrarse con la tinción de reticulina y es útil para evaluar la hiperplasia y los adenomas hipofisarios en los cuales, la reticulina está ausente [1].

En la adenohipófisis se han identificado cinco tipos celulares funcionales y gracias a los avances en la inmunohistoquímica es factible hacer la correlación morfológica y funcional en cada uno:

- Células somatotropas: representan aproximadamente el 50% de las células adenohipofisarias, la mayoría localizada en la pars distalis. Son células

ovoides, medianas con núcleos centrales, nucléolos prominentes y con abundantes gránulos acidófilos por lo tanto se clasifican como células acidófilas [1] y producen la hormona del crecimiento (GH; somatotropina). La inmunohistoquímica para GH muestra una marcación citoplasmática intensa y difusa consistente con los numerosos gránulos secretores presentes a nivel ultraestructural. Estas células son constantes a lo largo de la vida y su cantidad, morfología e inmunorreactividad no cambian con la edad. La función principal de la hormona del crecimiento es la promoción del crecimiento y la reproducción celular, sin embargo, también funciona en otras vías metabólicas [1]. La secreción pulsátil de la hormona del crecimiento está regulada por dos hormonas hipotálamicas: la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), encargada de la estimulación para la liberación de la GH y la somatostatina que inhibe la liberación de GH por estas células [1,2].

- Células lactotropas: representan alrededor del 20% de las células de la adenohipófisis. Histológicamente son células de gran tamaño, poliédricas con núcleos ovoides que producen prolactina (PRL), pueden ser acidófilas (densamente granuladas) o cromófobas (escasamente granuladas), según se encuentren en su fase de almacenamiento o fase de secreción activa respectivamente. Mediante inmunohistoquímica se demuestra un patrón característico denominado “patrón de Golgi” que hace referencia a la marcación paranuclear correspondiente a la prolactina en el aparato de Golgi. La secreción de la prolactina está bajo el control inhibitorio de la dopamina, por el contrario, la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y el péptido inhibitorio vasoactivo (VIP) estimulan la síntesis y secreción de prolactina. El principal sitio de acción de la prolactina es la mama en donde induce y mantiene la lactancia [1,2].
- Células corticotropas (células ACTH): corresponden del 15 al 20% de las células de la hipófisis anterior. Histológicamente, son medianas, poliédricas, medianas con núcleos redondos, excéntricos y tienen una afinidad tintorial basófila asimismo son Ácido Peryódico de Schiff (PAS) positivas debido a restos de carbohidratos contenidos en la proopiomelanocortina (POMC), la molécula precursora de la ACTH [2]. Con frecuencia se visualiza una vacuola de localización paranuclear correspondiente a estructuras lisosomales en el citoplasma [1]. Con inmunohistoquímica, las células presentan una marcación citoplasmática intensa y difusa. Dentro de las funciones de la ACTH se encuentran la estimulación de la corteza suprarrenal para la secreción de los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. También juega un papel importante en el transporte de glucosa al músculo y la estimulación de la liberación de insulina [1]. La liberación de ACTH es regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el hipotálamo [1,2].

- Células tirotropas (células TSH): representan únicamente el 5% de la celularidad de la adenohipófisis. Son de tamaño medio y presentan una forma angulada con algunos procesos elongados. Al igual que las células corticotropas, son basófilas y se tiñen intensamente con PAS. Con inmunohistoquímica, presentan una marcación citoplasmática intensa. Su función es inducir la producción de tiroglonulina y hormonas tiroideas y su liberación está regulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) mientras que la inhibición de su secreción esta dada por las hormonas tiroides, la dopamina, somatostatina y glucocorticoides. [1,2].
- Células gonadotropas (células FSH y LH): constituyen el 10% de las células de la adenohipófisis. Son células de pequeño tamaño, ovoides con núcleos redondos y excéntricos que producen la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículoestimulante (FSH) [2]. Se ha demostrado mediante estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales que estas hormonas pueden producirse por la misma célula o de manera aislada. Ambas juegan un papel indispensable en la fisiología reproductiva de hombres y mujeres. La hormona folículoestimulante promueve el desarrollo folicular en mujeres y estimula a las células de Sertoli para que produzcan la proteína de unión a andrógenos en hombres. La hormona luteinizante es necesaria para la ovulación y la luteinización folicular en mujeres mientras que en los hombres estimula a las células de Leydig para la producción de testosterona [1]. La liberación de ambas se encuentra regulado principalmente por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), no obstante, la FSH a su vez puede ser regulada por la inhibina (inhibe a la FSH) y la activina (estimula a la FSH) y por los estrógenos mediante retroalimentación negativa a nivel hipotalámico e hipofisiario [1,2].

Además de las cinco células secretoras, en la adenohipófisis se encuentra un sexto tipo celular, la célula foliculoestrellada, una célula especializada de tipo sustentacular cuyas funciones son la fagocitosis de células degeneradas, la secreción de factores de crecimiento incluyendo al factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento endotelial vascular y la comunicación intercelular [1]. Con Inmunomarcación para proteína S-100, GFAP y vimentina son fácilmente reconocibles [1].

La neurohipófisis está constituida por el infundíbulo, el tallo hipofisiario y el lóbulo posterior. En el lóbulo posterior se liberan la oxitocina y la vasopresina, es importante recordar que este lóbulo no es una glándula endocrina si no un sitio de almacenamiento para las neurosecreciones. Sus elementos celulares son: 1. Axones no mielinizados que se originan del núcleo supraóptico (SON), del núcleo paraventricular (PVN) y de neuronas colinérgicas del hipotálamo; 2. Una extensa red vascular; y 3. los pituicitos, las células más abundantes en la neurohipófisis, sin embargo, para fines prácticos no es necesario profundizar mas acerca de la neurohipófisis [2].

1.3 Tumores hipofisarios

Aunque se han descrito varias neoplasias originadas en la hipófisis entre ellos el carcinoma hipofisario, el pituitoma, tumor de células granulares de la hipófisis posterior y el oncocitoma de células fusiformes, la neoplasia más frecuente es el adenoma hipofisario. Aunque la mayoría de ellos tienen un comportamiento benigno, su diagnóstico es importante debido a que suelen invadir estructuras adyacentes cursando con altas tasas de recurrencia y en algunos casos llegan a ser agresivos. [3]

1.4 Epidemiología

El reporte mas reciente del Registro de Tumores Cerebrales Centrales de Estados Unidos cubre el periodo de 2012 a 2016. Entre los tumores del sistema nervioso central, los tumores hipofisarios presentan una incidencia anual de 4.07 casos por 100 00 habitantes. Los adenomas hipofisarios confirmados por estudios histopatológicos tienen una incidencia de 3.23 a 3.84 casos por 100 000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente. Asimismo, los tumores de la hipófisis representan la proporción mas alta de los tumores del sistema nervioso central en niños, adolescentes y adultos jóvenes de entre 15 a 39 años [4].

1.5 Adenomas hipofisarios

Los tumores de la hipófisis representan alrededor del 15% de todos los tumores cerebrales. La gran mayoría de estos son adenomas hipofisarios (85%), y le siguen en orden de frecuencia los craneofaringiomas (3%), quistes de la hendidura de Rathke (2%), meningiomas (1%) y las metástasis (0.5%). Actualmente, la resonancia magnética se considera el método imagenológico de elección para el diagnóstico de las lesiones hipofisarias, no obstante, varios tumores y lesiones hipofisarias como los quistes y lesiones inflamatorias pueden simular un adenoma hipofisario en los estudios de neuroimagen por lo que el diagnóstico final se realiza mediante el estudio histopatológico [5].

1.6 Clasificación

Existen varias clasificaciones; clínicamente se clasifican como funcionantes o no funcionantes con base en la aparición o no de síntomas secundarios a la producción excesiva de hormonas respectivamente. Los síntomas y/o síndromes que pueden aparecer dependen del tipo de hormona producida, por ejemplo, en el caso de los adenomas que producen de manera excesiva la hormona del crecimiento causan acromegalia en adultos y gigantismo en niños; los productores de prolactina ocasionan galactorrea; los productores de ACTH son causa de enfermedad de Cushing y los productores de TSH provocan hipertiroidismo sin embargo, hasta un tercio de los adenomas no causa síntomas relacionados a la producción de

hormonas y generalmente los síntomas que provoca se relacionan al efecto de masa que ejercen, por ejemplo cefalea y déficit neurológico y hemianopsia bitemporal o diplopía en el caso de aquellos que comprimen el quiasma óptico [5].

De acuerdo a su tamaño, los adenomas hipofisarios se clasifican como microadenomas si miden <1cm de diámetro, macroadenomas cuando miden >1cm a 4cm de diámetro y adenomas gigantes si el tamaño rebasa los 4cm [5].

La clasificación anterior de la OMS (2014) de los tumores hipofisarios clasificaba a los adenomas hipofisarios por la combinación de dos características histopatológicas principales: el contenido hormonal de las células neoplásicas evaluado mediante estudios de inmunohistoquímica y las propiedades ultraestructurales observadas en la microscopia electrónica, y utilizaba el término de “adenoma hipofisario productor de hormonas” sin embargo, se sabe que el hecho de que los adenomas no produzcan elevación de hormonas séricas no significa que el adenoma sea no productor como es el caso de los adenomas silentes los cuales no elevan las hormonas séricas pero su producción puede demostrarse mediante inmunohistoquímica.

La clasificación actual de la OMS reconoce el rol de los factores de transcripción en la diferenciación tumoral, ha abandonado el termino de “adenoma productor de hormonas” y lo ha reemplazado por una designación de acuerdo al linaje celular de los adenomas hipofisarios clasificándolos de acuerdo a su contenido hormonal utilizando la inmunohistoquímica como principal estudio auxiliar para designar a los adenomas según la marcación expresada en adenomas somatotropos, adenomas lactotropos, adenomas tiotropos, adenomas corticotropos, adenomas gonadotropos, adenoma de células nulas y adenomas dobles. El adenoma más frecuente es el lactotrofo y representa del 30 al 50% de los casos. Esta designación permite que la microscopia electrónica no sea un estudio rutinario necesario ya que la mayoría puede clasificarse con los estudios de inmunohistoquímica [6].

Asimismo, en la clasificación previa de la OMS (2014) los tumores neuroendocrinos hipofisarios se dividían en tres categorías: adenoma típico, adenoma atípico y carcinoma.

- El adenoma típico se definía como aquel en el que se observaban características histológicas blandas con pocas mitosis y con un Ki67 menor del 3%.
- El adenoma atípico se definía como aquellos con características histológicas sugerentes de un comportamiento clínico que incluían un índice mitótico alto, un Ki67 mayor al 3% y una sobreexpresión del p53 por inmunohistoquímica. Sin embargo, la incidencia era variable y durante mas de los 10 años en los que se utilizó esta clasificación no se pudo determinar su valor pronóstico.

Por estas razones, la designación de “adenoma atípico” ya no es recomendada, no obstante, se sugiere que se continúe con la evaluación de marcadores de proliferación como el Ki67 y el índice mitótico, así como la invasión tumoral mediante resonancia magnética o estudios intraoperatorios en tumores que pueden comportarse de manera mas agresiva [6]

Para la clasificación de los adenomas hipofisarios se sugiere utilizar de rutina el siguiente panel de inmunohistoquímica: GH, prolactina, TSH-beta, ACTH, FSH-beta, LH-beta y la subunidad alfa. Asimismo, podrían solicitarse si están disponibles, factores de transcripción que incluyen PIT1, SF1 y TPIT que podría ser útil para una clasificación adicional sin embargo estos aun se encuentran en investigación y no ha sido estandarizado. [3].

La clasificación mas reciente de la OMS (2017) de los tumores hipofisarios recomienda tomar en consideración tumores que tienen un comportamiento mas agresivo dentro de los que se incluyen: el adenoma somatotropo escasamente granuloso, adenomas lactotropos en hombres, adenoma de células de Crouke y adenoma corticotropo silente y el adenoma plurihormonal PIT1 positivo [7].

Algunos patrones de inmunohistoquímica nos ayudan a identificar algunos subtipos agresivos de adenomas hipofisarios lo cual tiene relevancia pronóstica y de tratamiento, por ejemplo: los adenomas somatotropos escasamente granulados (SGSA) presentan una inmunorreactividad citoplasmática mas débil y focal de GH a diferencia de los adenomas somatotropos densamente granulados que se caracterizan por una inmunomarcación citoplasmática intensa y difusa para GH de igual manera, el patrón de marcación de citoqueratinas de bajo peso molecular nos puede orientar hacia un adenoma somatotropo escasamente granuloso (SGSA) cuando presentan una marcación dot-like o globular citoplasmática. [8].

El adenoma hipofisario de células de Crouke es un adenoma corticotropo histológicamente caracterizado por la presencia de células uniformes con un patrón de marcación intenso, perinuclear a la marcación con citoqueratinas de bajo peso molecular [9].

El adenoma silente es aquel que no eleva las hormonas sericas ni ocasiona sintomatología, sin embargo, al realizar inmunohistoquímica se corrobora la producción de hormonas. Por lo tanto, el adenoma corticotropo silente es aquel que no eleva corticotropina ni ocasiona sintomas relacionados a esta sin embargo expresa ACTH en inmunohistoquímica [10].

El adenoma plurihormonal es un adenoma hipofisario que muestra inmunoreactividad para mas de una hormona que no puede explicarse por un mecanismo citofisiologico normal o del desarrollo. Histologicamente la inmunoreactividad para dos hormonas o mas puede estar dada por un solo tipo de célula (monomorfo) o por más de un linaje celular (plurimorfo). La mayoría de los adenomas hipofisarios plurihormonales son silentes, de ahí la importancia de clasificar a los adenomas según su inmunomarcación [11].

Los adenomas plurihormonales incluyen a los adenomas plurihormonales PIT 1 positivos, adenomas clínicamente funcionantes como los adenomas productores de TSH/ Prolactina/ GH. [12]. Algunas de las combinaciones que pueden presentarse son las siguientes:

- PRL y LH; PRL y TSH
- GH y ACTH
- PRL y ACTH
- ACTH, LH, y TSH
- PRL, LH, FSH, y TSH
- GH, PRL, TSH, y a-SU
- GH, PRL, y ACTH
- GH, PRL, TSH, FSH, y aSU

Los adenomas que producen combinaciones como GH y PRL o FSH y Lh no se consideran plurihormonales [9]. Los adenomas plurihormonales PIT1 positivos se consideran adenomas hipofisarios agresivos y son ligeramente más frecuentes en mujeres jóvenes. [12].

1.7 Tratamiento

Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía endoscópica transesfenoidal, la radioterapia y farmacoterapia. La cirugía es el estándar de oro en el tratamiento de los adenomas hipofisarios excepto en los adenomas lactotropos los cuales responden a los agonistas del receptor de la dopamina. En el caso de los adenomas hipofisarios residuales o recurrentes puede considerarse el uso de la radioterapia y en los adenomas hipofisarios agresivos o invasivos se puede combinar junto con la cirugía, la farmacoterapia y la radioterapia [13].

2. Justificación

Los adenomas hipofisarios son una de las neoplasias benignas del sistema nervioso central mas frecuente llegando a representar del 10% al 15% del total reportado en diferentes fuentes bibliográficas. Al ser una de las lesiones mas frecuentes se han realizado distintos estudios para poder obtener datos epidemiológicos como la edad de presentación, sexo, características clínicas así como el inmunofenotipo para poder ofrecer un mejor tratamiento y vigilar de manera adecuada a estos pacientes, sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en cohortes de países de primer mundo principalmente en Estados Unidos. Al realizar una búsqueda exhaustiva se pudo evidenciar que a la fecha no existe información que reporte la prevalencia y los tipos mas frecuentes de adenomas hipofisarios en nuestro país llegando a teorizar que la prevalencia de esta neoplasia es similar a nuestro país vecino (EEUU). Por lo tanto se desconoce si los datos epidemiológicos obtenidos en esos países se pueden extrapolar a nuestro país por lo que es indispensable realizar estudios que puedan corroborar si los datos existentes pueden ser aplicados a nuestra población. Tomando en cuenta que en nuestro laboratorio contamos con los marcadores de inmunohistoquímica necesarios para clasificarlos de acuerdo a su inmunofenotipo y así poder ofrecer datos fidedignos de estas neoplasias en México y en el Hospital Juárez de México, la información obtenida podría ayudar a comprender mejor el comportamiento de estos tumores en nuestra población y conocer si es mas propensa o no a desarrollar algun tipo específico de adenoma hipofisario y serviría para futuros estudios multicéntricos.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el tipo de adenoma hipofisario mas frecuentemente diagnosticado en la población del Hospital Juárez de México?

4. Hipótesis

El adenoma lactotrofo representará al menos 30% del total de los adenomas hipofisarios diagnosticados en la población del Hospital Juárez de México.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir las características morfológicas e inmunofenotipo previos de los adenomas hipofisarios en pacientes del Hospital Juárez de México en el periodo de 2010 a 2020.

5.2 Objetivos Particulares

1. Determinar el grupo etario y género más frecuentemente afectados por adenomas hipofisarios, en nuestro medio.
2. Identificar la frecuencia relativa de microadenomas y macroadenomas en la serie estudiada.
3. Describir los patrones histológicos de adenomas hipofisarios en la casuística revisada.
4. Establecer la distribución según inmunofenotipo de los adenomas hipofisarios en el Hospital Juárez de México.
5. Correlacionar las características histopatológicas de los adenomas hipofisarios estudiados con su perfil inmunofenotípico.

6. Metodología

6.1 Diseño de la investigación

Se elaboró un estudio transversal, observacional y retrospectivo. Se realizó estadística descriptiva (porcentajes, promedios, media y mediana).

6.2 Definición de la población

Pacientes que fueron diagnosticados con adenoma hipofisiario y que fueron intervenidos quirúrgicamente durante el periodo de 2010 al 2020 y que cuenten con bloques de parafina y laminillas en el archivo de anatomía patológica del Hospital Juárez de México.

6.3 Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia.

6.4 Criterios de selección

a) Criterios de inclusión:

-Todas las biopsias de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisiario que cuenten con bloques de parafina y laminillas así como reacciones de inmunohistoquímica para TSH, PRL, GH y ACTH en el archivo de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México.

b) Criterios de exclusión:

-Ninguno

c) Criterios de eliminación:

-Casos con laminillas dañadas, rotas y/o bloques sin tejido y aquellos en los que la inmunohistoquímica no sea valorable.

6.5 Definición de variables

a) Variables universales:

-Edad:

- Definición: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta su inclusión en el presente proyecto.
- Tipo de variable: cuantitativa continua
- Unidad de medición: años

-Sexo

- Definición: características fenotípicas que diferencian el hombre de la mujer
- Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica
- Unidad de medición: masculino o femenino

b) Variable independiente:

-Adenoma hipofisiario.

- Definición: proliferación neoplásica de las células productoras de hormonas de la adenohipófisis. Los tumores son habitualmente benignos pero pueden ser agresivos e invadir estructuras adyacentes.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.

c) Variables dependientes:

-Reacciones de inmunohistoquímica para:

1. GH: La hormona del crecimiento (GH o somatotropina) es una hormona polipeptídica de cadena única de 191 aminoácidos que es sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotróficas dentro de las alas laterales de la adenohipófisis que estimula el crecimiento y la reproducción celular. La GH reacciona con células productoras de GH.
2. PRL: La prolactina es una hormona peptídica asociada principalmente con la lactancia. Es sintetizada y secretada por las células lactotropas en la adenohipófisis. También se produce en otros tejidos, incluidos el seno y la decidua. La prolactina reacciona con las células lactotropas.
3. TSH: La Hormona Estimulante de la Tiroides o tirotrópina es una hormona sintetizada y secretada por las células de tirotrópo en adenohipófisis que estimula la glándula tiroides para que secrete las hormonas tiroxina (T4) y

triyodotironina (T3). El anticuerpo TSH reacciona principalmente con células productoras de TSH.

4. ACTH: La hormona adrenocorticotrópica es una hormona polipeptídica sintetizada a partir de POMC (Pro-opiomelanocortina) y secretada por los corticotropos en la adenohipófisis en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) liberada por el hipotálamo. Se compone de 39 aminoácidos. La ACTH y reacciona con células productoras de ACTH.
5. Cromogranina A: miembro de la familia de las proteínas secretoras neuroendocrinas cromogranina / secretogranina. Es proteína secretora ácida extensamente distribuidas por todo el sistema neuroendocrino en gránulos secretores, donde son almacenados y secretados junto con hormonas peptídicas, aminos y neurotransmisores peptídicos.
6. Sinaptofisina: glucoproteína de vesícula sináptica que pesa 38 kDa. Está presente en las células endocrinas, cerebro, médula espinal y glándulas suprarrenales. Actúa como un marcador para las células neuroendocrinas.

Definición: La inmunohistoquímica es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos que mediante reacciones antígeno-anticuerpo, posteriormente reveladas enzimáticamente, permiten identificar marcadores antigénicos en los tejidos embebidos en parafina y que luego se observan en el microscopio óptico.

- Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica
- Unidad de medición: positivo o negativo

6.6 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

- a) Se consultó el archivo de reportes quirúrgicos del Servicio de Anatomía Patológica para identificar todos los casos con diagnóstico de adenoma hipofisiario en el Hospital Juárez de México.
- b) Se seleccionaron los diagnósticos emitidos como adenomas hipofisarios.
- c) Se recolectaron las variables demográficas como las edades y el sexo de los pacientes, así como tamaño tumoral estimado.
- d) Se observaron los cortes histológicos previamente teñidos con hematoxilina y eosina así como el estudio de inmunomarcación de cada caso.
- e) Se clasificaron los casos de acuerdo a su inmunofenotipo.
- f) Se realizó estadística descriptiva.

6.6.1 Técnicas

- Las muestras fueron fijadas en formol diluido al 10% para procesamiento histológico automático. Los cortes desparafinados de 4-5 micras de grosor se tiñeron con hematoxilina-eosina y eventualmente con tinción para fibras reticulares y se observaron en microscopio de luz convencional.
- La inmunomarcación en proceso manual fue realizada sobre cortes tisulares desparafinados empleando sistema de detección PolyVue Plus CAT PVP 1000-D y cromógeno diaminobencidina, con marcación positiva color café.

Anticuerpos utilizados, procedencia, dilución y clona

Anticuerpo frente a:	Procedencia	Dilución	Clona
GH	DAKO	1:400	Hgh
PRL	DAKO	1:200-1:300	Prolactin
ACTH	DAKO	1:50-1:75	02A3
Anti-TSH	DAKO	1:50	0042
Cromogranina	ZETA	1:100	SP12
Sinaptofisina	DBS	1:25-1:50	SYP02

7. Recursos

a) Recursos humanos:

- Investigador: Rocio Gabriela Morales Quezada
- Directora de tesis: Dra. Teresa C. Cuesta Mejías
- Asesor de tesis: Dr. Carlos Alberto Serrano Bello
- Asesor metodológico de tesis: Dr. Adolfo López Ornelas

-Personal de archivo del servicio de Anatomía Patológica.

b) Recursos materiales: Libros de reportes quirúrgicos del servicio de Anatomía patológica, laminillas, cubreobjetos, etiquetas para rotulación de laminillas, microscopio óptico.

c) Recursos financieros: financiado por el investigador con el apoyo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México.

8. Aspectos éticos

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en su capítulo único y considerado como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata tardía del estudio, este estudio se clasifica como:

-Investigación sin riesgo. Ya que es un estudio que empleó técnicas y métodos de investigación documental (revisión del archivo de laminillas y resultados del Servicio de Anatomía Patológica) sin intervención ni modificación en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los pacientes que participaron en el estudio.

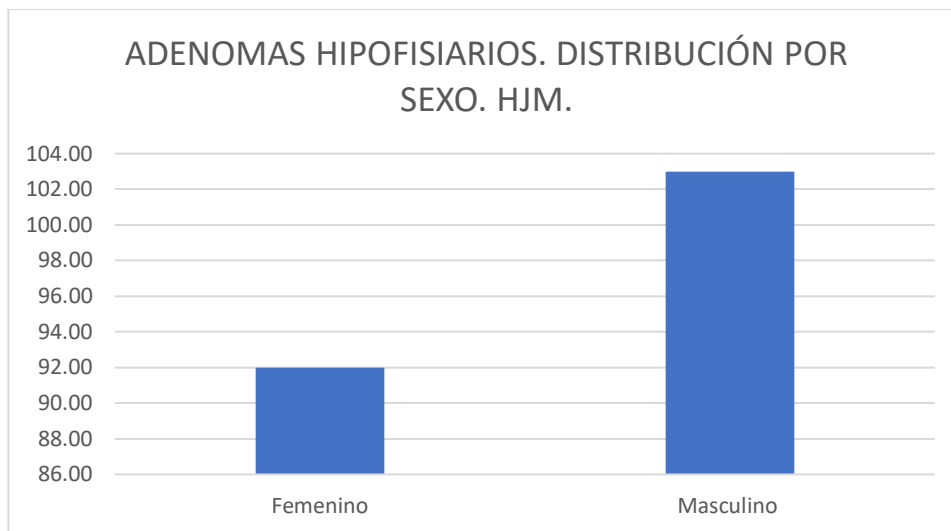
Los pacientes no fueron identificados personalmente, únicamente se manejaron los grupos etarios, el sexo de los pacientes, así como el número de BJ.

9. Aspectos de Bioseguridad

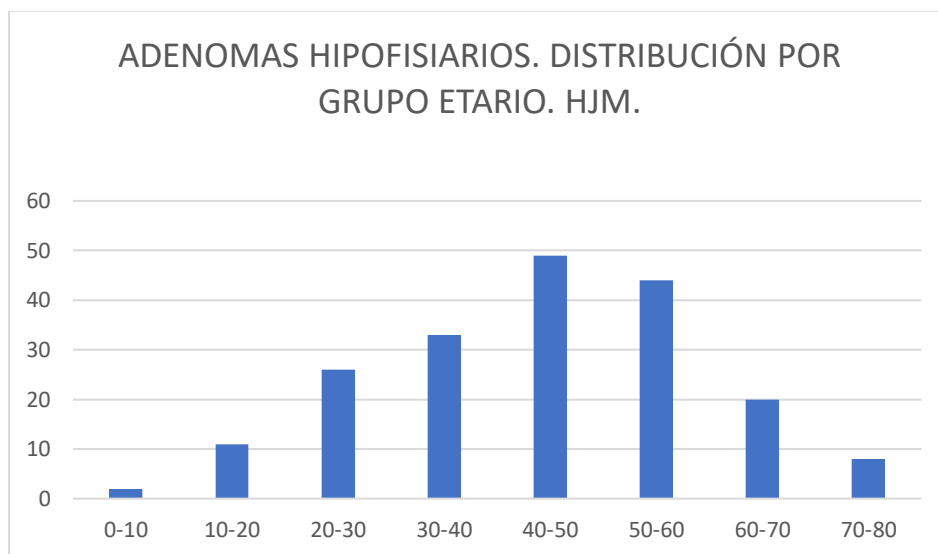
-El trabajo de investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México de acuerdo con las medidas y estándares de bioseguridad normados para el correcto funcionamiento de estos en el país.

10. Resultados

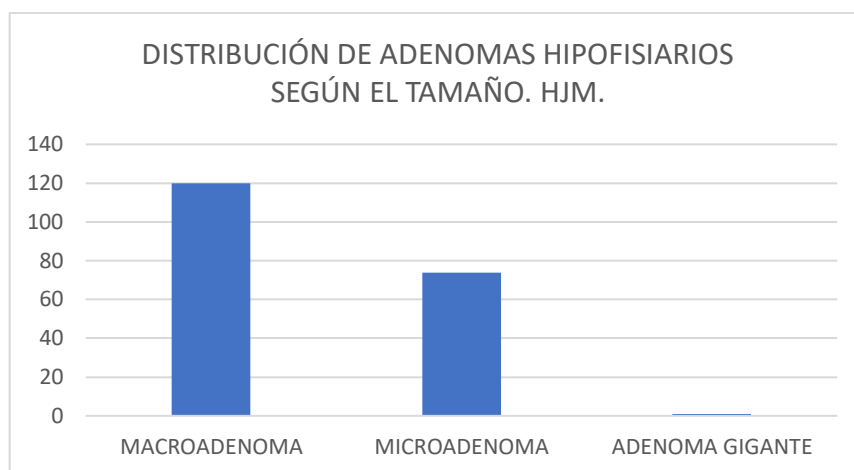
Se recolectaron los datos de un total de 243 adenomas hipofisarios diagnosticados entre 2012 y 2020 de los cuales se excluyeron 48 casos por no contar con marcación hormonal y/o por número de laminillas incompleto, además no fue posible estudiar los adenomas diagnosticados entre el 2010 y 2011 debido a que ya se habían desechado del archivo de laminillas del servicio. Por lo tanto, el número total de adenomas hipofisarios estudiados fue de 195 casos y los resultados fueron los siguientes.



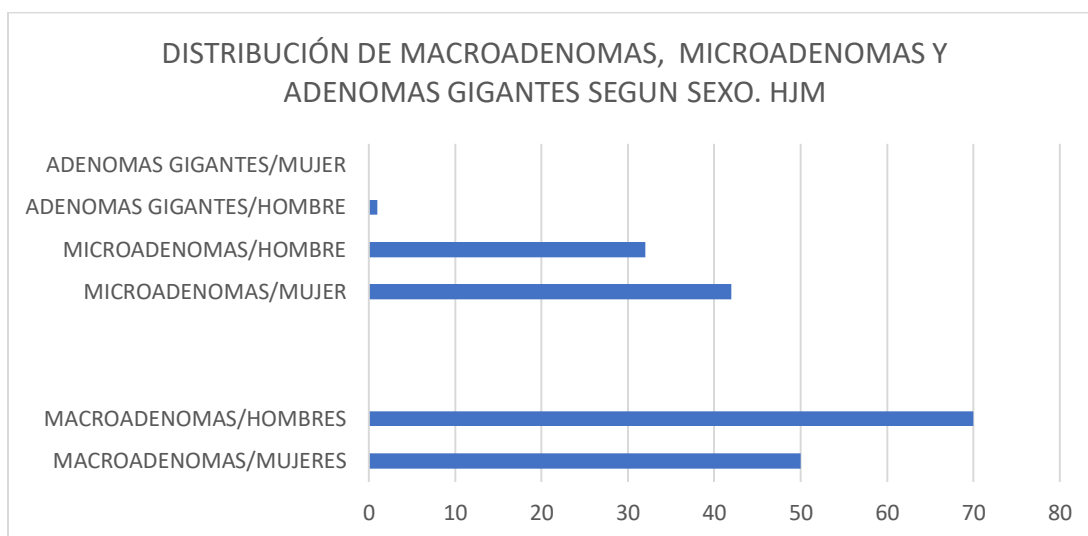
En los 195 casos estudiados la distribución por género fue similar con ligero predominio en hombres (103 casos) comparado con mujeres (92 casos).



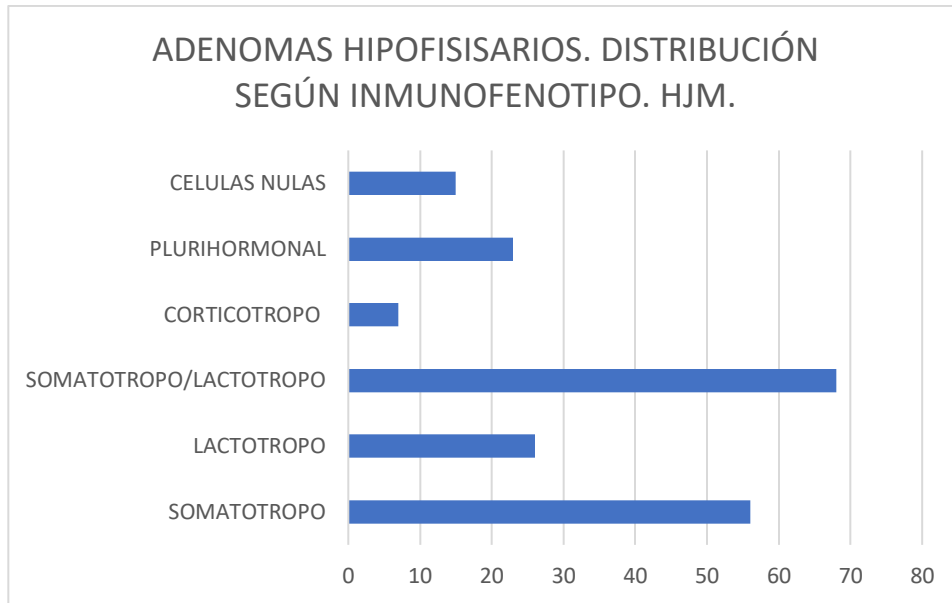
La mayoría de los casos se presentaron entre la 5ª y 6ª décadas de vida, con una edad promedio de presentación a los 44 años.



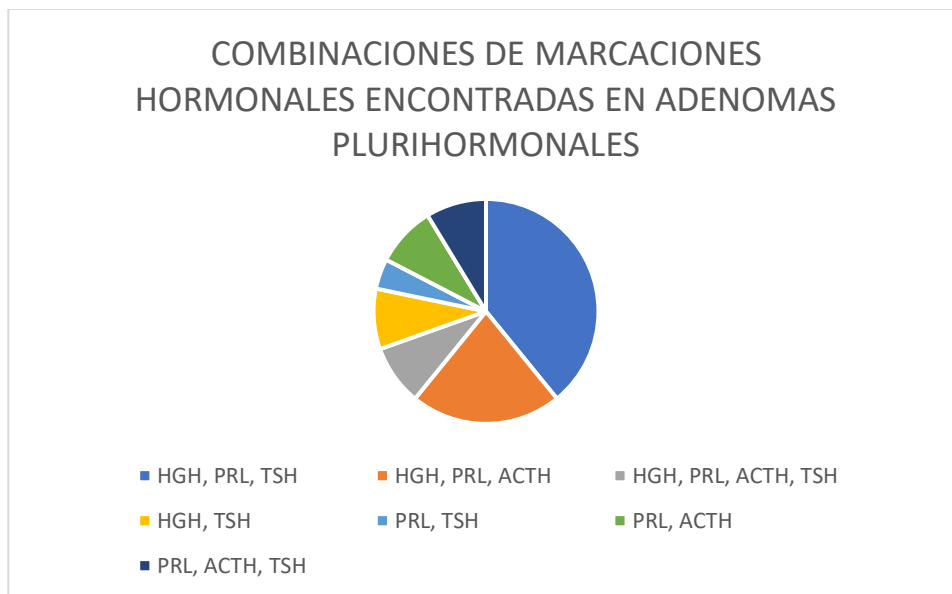
Tomando en cuenta las medidas en conjunto de los fragmentos que se recibieron en el servicio, se estimó la prevalencia de los macroadenomas, microadenomas y adenomas gigantes utilizando los mismos criterios cuantitativos que para los estudios de imagen y se observó que la mayor parte de los casos corresponden a macroadenomas (120) con un caso único de adenoma gigante y el resto constituido por microadenomas (74 casos).



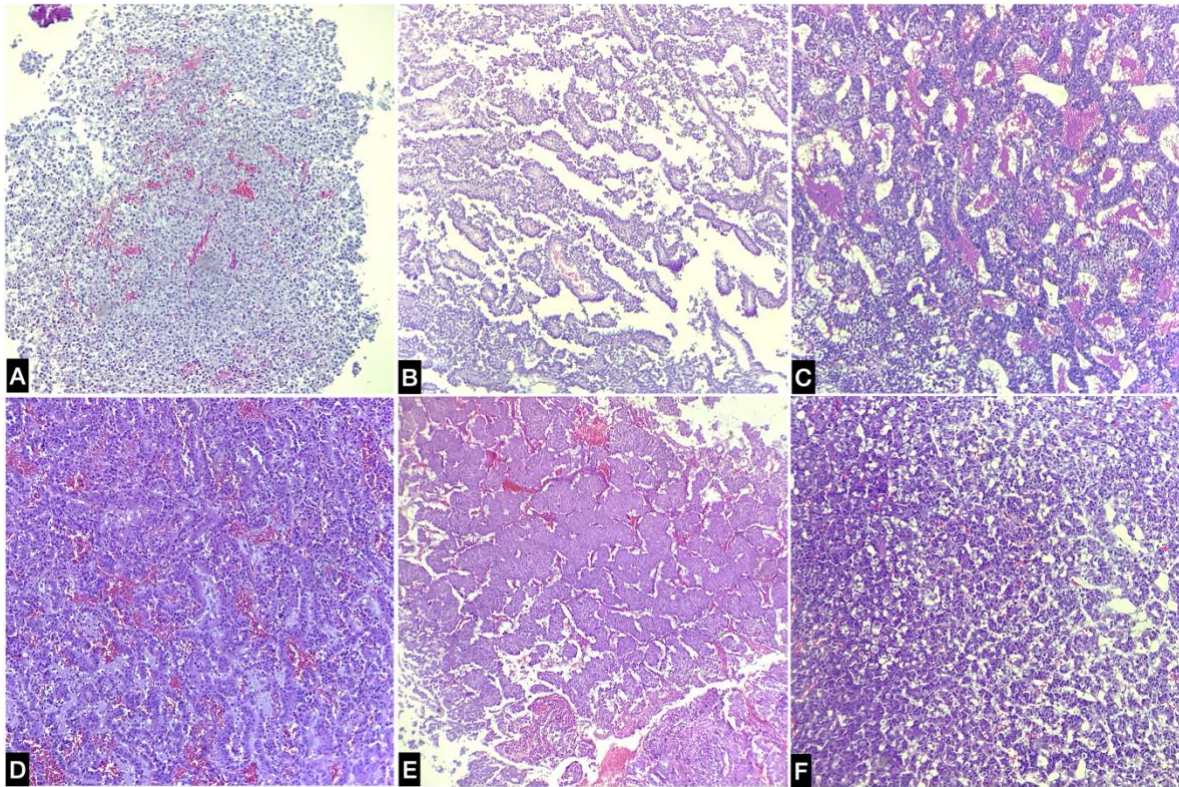
La distribución de los macroadenomas, microadenomas y del adenoma gigante según el género fue la siguiente: macroadenomas en hombres: 70, macroadenomas en mujeres: 50, microadenomas en hombres: 32, microadenomas en mujeres 42 y el adenoma gigante se presentó en un hombre.



La distribución de los casos según su clasificación por inmunohistoquímica fue la siguiente: adenomas somatotropos: 56, adenomas lactotropos: 26, adenomas somatotropos y lactotropos: 68, adenomas corticotropos: 7, adenomas plurihormonales: 15 y adenomas de células nulas: 15. Cabe recalcar que en el servicio no contamos con marcadores gonadotropos (FSH y LH) por lo que la clasificación realizada fue limitada.



De los adenomas plurihormonales se encontró que la combinación mas frecuente fue de HGH, PRL y TSH: 9 casos, seguida de HGH, PRL, ACTH: 5 casos, HGH, PRL, ACTH, TSH: 2 casos, HGH, TSH: 2 casos, PRL, ACTH: 2 casos, PRL, ACTH, TSH : 2 casos y PRL, TSH: un caso.



Patrones histológicos encontrados en la serie de casos estudiada: A) sólido, B) papilar, C) glandular, D) trabecular, E) insular y F) cordones.

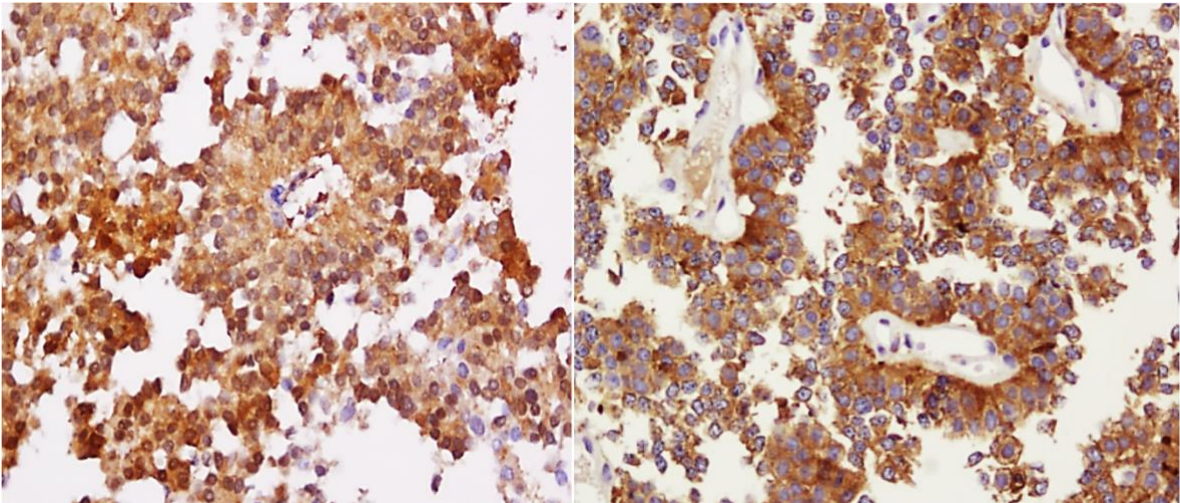
PATRONES	TOTAL
CORDONES	1
DIFUSO	110
DIFUSO/GLANDULAR	3
DIFUSO/INSULAR	1
DIFUSO/NIDOS	1
DIFUSO/PAPILAR	18
DIFUSO/PSEUDOGLANDULAR	1
DIFUSO/TRABECULAR	9
DIFUSO/TRABECULAR/PAPILAR	4
GLANDULAR	1
GLANDULAR/NIDOS	1
HIALINIZACION Y NECROSIS	1
HIALINIZADO	1
INSULAR	2
NIDOS	2
PAPILAR	13
TRABECULAR	18
TRABECULAR/NIDOS	3
TRABECULAR/PAPILAR	5
TOTAL	195

Se obtuvo un total de 147 adenomas con patrón difuso de los cuales 37 estaban combinados con otros patrones como papilar, pseudoglandular, insular, en nidos y trabecular, siendo el patrón difuso, puro o combinado el mas frecuentemente encontrado. Los siguientes patrones que siguieron en frecuencia fueron los patrones trabecular y papilar (18 y 13 casos respectivamente).

ADENOMAS HIPOFISIARIOS. DISTRIBUCIÓN SEGÚN PATRÓN E INMUNOFENOTIPO. HJM.	
CÉLULAS NULAS	15
DIFUSO	4
DIFUSO/PAPILAR	3
DIFUSO/TRABECULAR	1
DIFUSO/TRABECULAR/PAPILAR	1
GLANDULAR	1
PAPILAR	1
TRABECULAR	1
TRABECULAR/NIDOS	1
TRABECULAR/PAPILAR	2
CORTICOTROPO	7
DIFUSO	4
DIFUSO/PAPILAR	1
DIFUSO/TRABECULAR	1
DIFUSO/TRABECULAR/PAPILAR	1
LACTOTROPO	26
DIFUSO	18
DIFUSO/TRABECULAR	1
INSULAR	1
NIDOS	1
PAPILAR	1
TRABECULAR	3
TRABECULAR/PAPILAR	1
PLURIHORMONAL	23
DIFUSO	15
DIFUSO/NIDOS	1
DIFUSO/PAPILAR	2
DIFUSO/TRABECULAR	1
INSULAR	1
PAPILAR	1
TRABECULAR	2
SOMATOTROPO	56
DIFUSO	23
DIFUSO/GLANDULAR	2
DIFUSO/PAPILAR	10
DIFUSO/PSEUDOGLANDULAR	1
DIFUSO/TRABECULAR	3
DIFUSO/TRABECULAR/PAPILAR	1
GLANDULAR/NIDOS	1
HALINIZACION Y NECROSIS	1
NIDOS	1
PAPILAR	7
TRABECULAR	4
TRABECULAR/PAPILAR	2
SOMATOTROPO/LACTOTROPO	68
CORDONES	1
DIFUSO	46
DIFUSO/GLANDULAR	1
DIFUSO/INSULAR	1
DIFUSO/PAPILAR	2
DIFUSO/TRABECULAR	2
DIFUSO/TRABECULAR/PAPILAR	1
HALINIZADO	1
PAPILAR	3
TRABECULAR	8
TRABECULAR/NIDOS	2
TOTAL	195

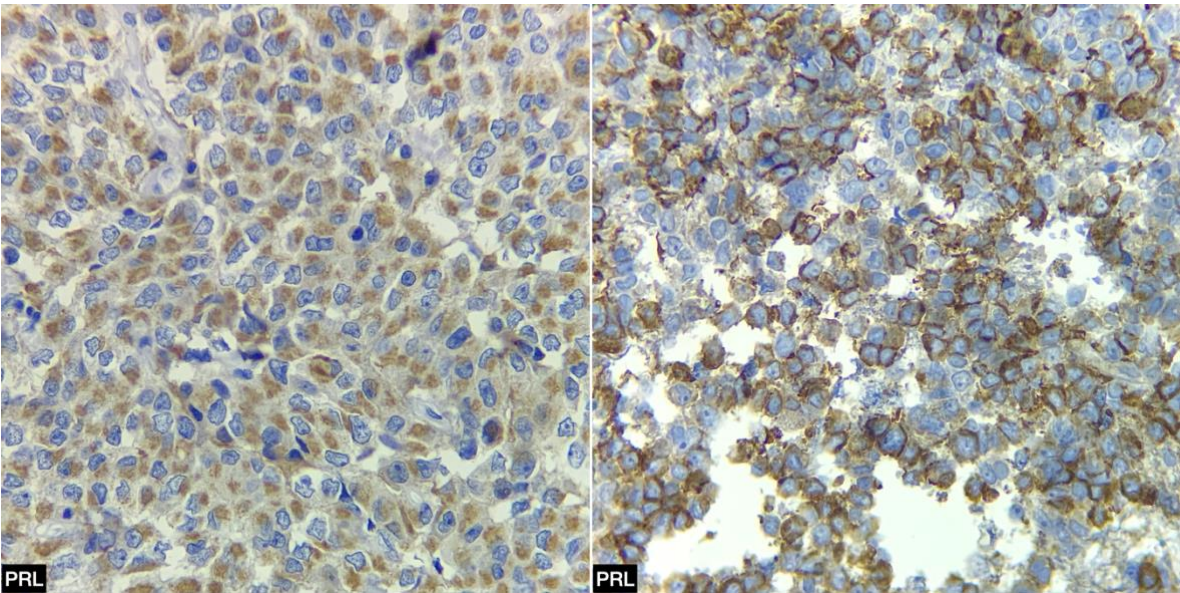
Se hizo una relación de los patrones histológicos encontrados según la inmunomarcación hormonal y se encontró que, en todos los tipos de adenomas, el patrón predominante es el difuso. Sin embargo, se observó que hasta 10 casos de los adenomas hipofisarios somatotropos presentaron además patrón papilar. Otros patrones encontrados fueron trabecular, glandular, en nidos e insular.

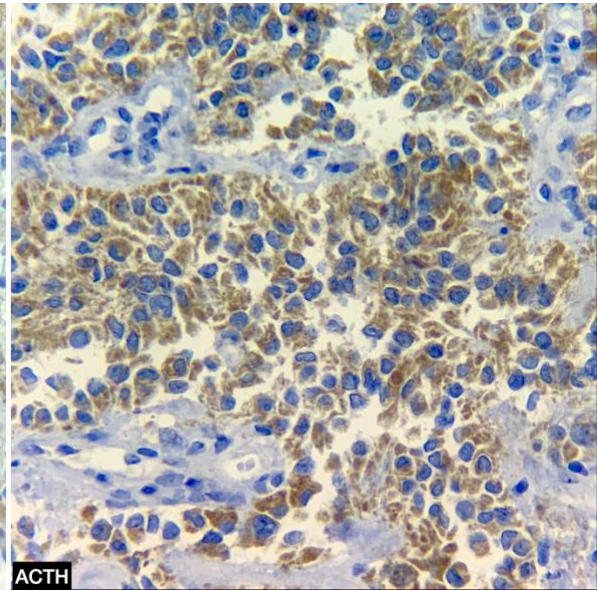
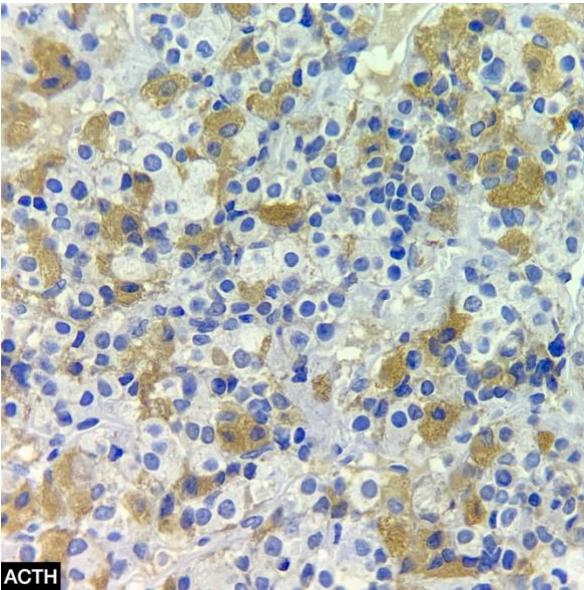
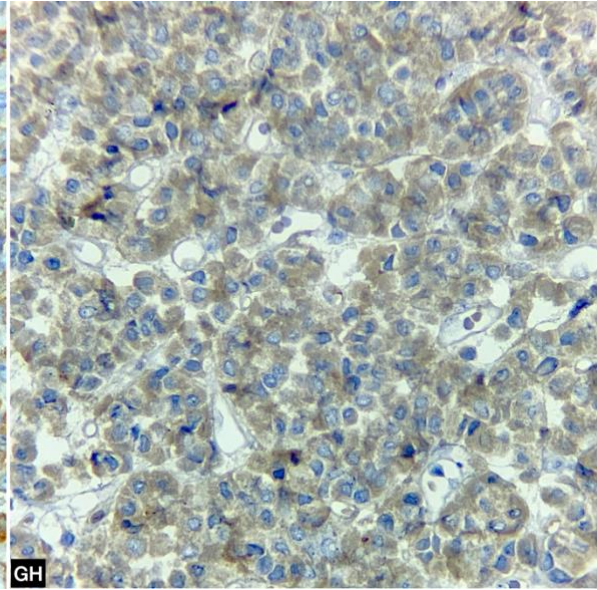
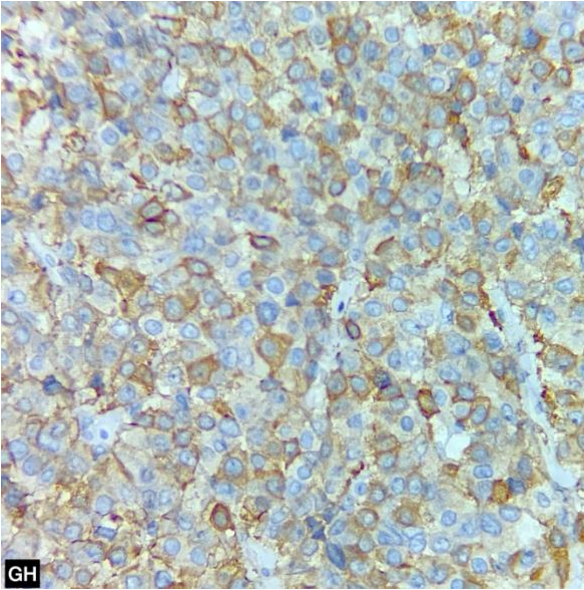
Con excepción de los adenomas diagnosticados durante el 2012 y 2013, la mayoría cuenta con inmunomarcación para cromogranina y sinaptofisina, para hacer diagnóstico diferencial con el neurocitoma central (cromogranina: negativo, sinaptofisina: positivo).

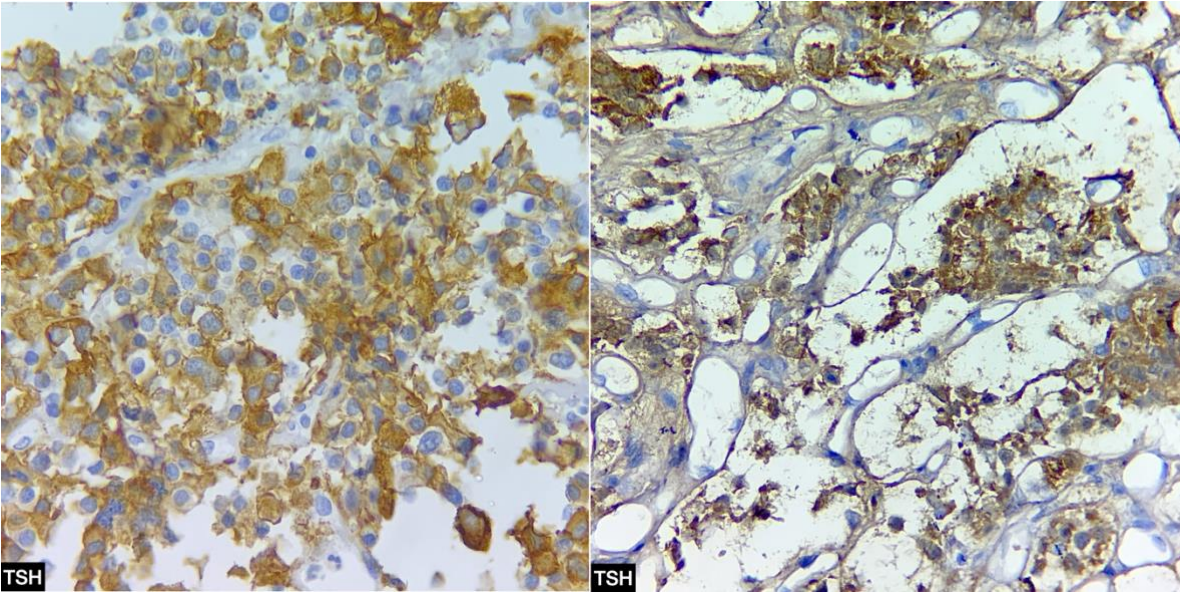


Marcación en adenoma hipofisiario Cromogranina: positiva	Sinaptofisina: positiva
---	--------------------------------

En las siguientes imágenes se muestra la positividad que mostraron algunos casos para inmunomarcación hormonal.







11. Discusión

Se estudiaron en total 195 casos de adenomas hipofisarios, la prevalencia por sexo no mostró diferencias significativas (relación hombres mujeres 1.12 a 1), aunque a diferencia de lo reportado en la literatura se registró leve predominio en el sexo masculino [14]. La distribución por grupo etario reflejó una mayor incidencia en el grupo de los 40 a 50 años, siendo menos frecuente en los extremos de la vida, mostrando una tendencia de presentación clínica en pacientes una década mayor que lo informado en la literatura [14]

La distribución de adenomas hipofisarios en nuestro medio, según el tamaño macroscópico de los fragmentos, demostró una mayor cantidad de macroadenomas hipofisarios (120) en comparación con los microadenomas (74), esto difiere de la literatura revisada en donde se menciona que los microadenomas son más frecuentes [14]. Consideramos que podría explicarse por el estadio avanzado de la enfermedad en que son diagnosticados los pacientes en nuestro medio. Además se encontró un caso de un adenoma gigante que midió 7cm en su eje mayor que concuerda con su menor frecuencia a nivel mundial.

La distribución de los patrones observados en los adenomas fue variable, la mayor parte presentó un patrón difuso (56%) ya sea predominante o combinado a otros patrones como el trabecular y el papilar [15]. También se realizaron tablas para analizar si existía correlación entre los patrones y el inmunofenotipo expresado, sin embargo, en todos los tipos de adenomas (clasificados por inmunohistoquímica), el patrón mas observado fue el difuso sin una aparente asociación entre estos.

El inmunofenotipo mas frecuente en nuestra serie resulto la coexpresion de prolactina y somatotropina (34% de los casos estudiados) que se correlacionó con patrón histológico difuso predominante [16].

La correlación entre el inmunofenotipo gonadotropico y el patrón papilar reconocido en la literatura está fuera del alcance de esta investigación, pues la inmunomarcación para FSH y LH no está aun disponible en el laboratorio [17].

En cuanto al inmunofenotipo, los mas frecuentes fueron aquellos positivos para prolactina y hormona del crecimiento (68 casos), seguido de los somatotropos (56 casos) y los lactotropos (26 casos). Esto difiere parcialmente con la literatura mundial en donde los adenomas lactotropos puros representan al menos una tercera parte de los casos, en nuestra serie el 34% de los tumores estudiados expresó prolactina, pero en combinación con somatotropina [18].

En este punto debemos considerar la posible interferencia de nuestros resultados con factores inherentes a la técnica, incluyendo el tipo de anticuerpos empleados, aunque ese aspecto está fuera de los objetivos de este estudio.

12. Conclusiones

1. Pacientes masculinos mayores de 50 años prevalecieron en los adenomas hipofisarios estudiados en el HJM.
2. La mayoría de los adenomas hipofisarios en esta serie corresponden a macroadenomas
3. El patrón histológico de adenoma hipofisario más frecuente en esta casuística es el difuso.
4. El inmunofenotipo más común de adenoma hipofisario en nuestro medio es la coexpresión de prolactina y somatotropina.
5. La coexpresión hormonal entre los adenomas hipofisarios estudiados se correlaciona con patrón histológico difuso.

13. Referencias

1. Ross, M., Pawlina, W.. (2001). *Histología Texto y Atlas*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
2. Mills, S. (2012). *Histology for pathologists*. Philadelphia: WOLTERS KLUWER.
3. Osamura RY, Grossman A, Korbonits M, Kovacs K, Lopes MBS, et al. Pituitary adenoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. World Health Organization Classification of Tumors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 13-44
4. Daly, A. F., & Beckers, A. (2020). The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 49(3), 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>.
5. Tortosa, F., & Webb, S. M. (2017). Novel aspects in histopathology of the pituitary gland. Aspectos novedosos en histopatología de la hipófisis. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 64(3), 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.004>.
6. Mete, O., & Lopes, M. B. (2017). Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine pathology*, 28(3), 228–243. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>.
7. Guerrero-Pérez, F., Marengo, A. P., Vidal, N., & Villabona, C. (2020). Pituitary Adenomas with Changing Phenotype: A Systematic Review. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 128(12), 835–844. <https://doi.org/10.1055/a-1120-8277>
8. Sathyakumar, R., & Chacko, G. (2020). Newer Concepts in the Classification of Pituitary Adenomas. *Neurology India*, 68(Supplement), S7–S12. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287667>
9. Raydeh Al Khani (November 5th 2018). Hormone Secretion in Pituitary Adenomas: Immunohistochemical Studies, Pituitary Diseases, Fawaz Assaad, Hansdetlef Wassmann and Maher Khodor, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.81590. Available from: <https://www.intechopen.com/books/pituitary-diseases/hormone-secretion-in-pituitary-adenomas-immunohistochemical-studies>
10. García-Sáenz M, Uribe-Cortés D, González-Virla B, et al. Adenoma hipofisario silente plurihormonal: relevancia clínica de la inmunohistoquímica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(1):48-55.
11. López, Y.. (2019). Adenoma hipofisario de células de Crooke. *Neurocirugía*, (30), p. 1.
12. Hamid, Zulekha & Mrak, Robert & Ijaz, Mohammad & Faas, Fred. (2009). Sensitivity and Specificity of Immunohistochemistry in Pituitary Adenomas. *The Endocrinologist*. 19. 38-43. 10.1097/TEN.0b013e31819390ce.
13. Lim, C. T., & Korbonits, M. (2018). UPDATE ON THE CLINICOPATHOLOGY OF PITUITARY ADENOMAS. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 24(5), 473–488. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0034>

14. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 2 Volume Set 2017 Español Goldblum John Md Fcap Fascp Facg, Lamps Laura Md, McKenney Jesse Md, Myers Jeffrey Md Edición: 11th ed.
15. Aljabri, K. S., Bokhari, S. A., Assiri, F. Y., Alshareef, M. A., & Khan, P. M. (2016). The epidemiology of pituitary adenomas in a community-based hospital: a retrospective single center study in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*, 36(5), 341–345. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.341>.
16. Mehta, G. U., & Lonser, R. R. (2017). Manejo de adenomas hipofisarios secretores de hormonas. *Neuro-oncología*, 19(6), 762–773. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now130>.
17. Larkin, S., & Ansorge, O. (2017). Patología y patogénesis de adenomas hipofisarios y otras lesiones selares. En K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotexto*. MDText.com, Inc.
18. Kalinin, P. L., Astafeva, L. I., Kadashev, B. A., & Ismailov, D. B. (2017). Pokazaniia k khirurgicheskomu lecheniiu prolaktin-sekretiruiushchikh adenom gipofiza [Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios secretores de prolactina]. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko*, 81(5), 117–124. <https://doi.org/10.17116/neiro2017815117-124>

14. Bibliografía

Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2015). *Patología estructural y funcional* (9.^a ed., pp. 1074–1081). Barcelona: ELSEVIER.

Nosé, V., Erickson, L., Tischler, A. (2012). *Diagnostic Pathology: endocrine* (2nd ed., pp. 723-768). Barcelona: AMIRSYS