



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN.
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA.

**“CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA Y DE
INMUNOHISTOQUÍMICA DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS”**

TESIS DE POSGRADO QUE PRESENTA EL:
DR. MIGUEL ANGEL LARA SALAZAR
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA.

ASESOR DE TESIS: DR. ARMANDO GAMBOA DOMINGUEZ
CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX; MARZO DE 2023.

Facultad de Medicina





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.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 02 DE FEBRERO DE 2023
No. OFICIO MCONTROL-135/2023
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DR. ARMANDO GAMBOA DOMINGUEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE PATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA No. 15, COL. SECCIÓN XVI,
CP 14080, ALCALDIA TLALPAN, CDMX
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Caracterización morfológica y de inmunohistoquímica de adenomas hipofisarios"

Versión febrero 2023

REF. 4465

La vigencia de la aprobación termina el día 02 de febrero de 2024. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CONCLUSIÓN.

Sin más por el momento, quedamos de Usted.

DR. CARLOS A. HINOJOSA BECERRIL
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,

DR. SERGIO C. HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



c.c.p. Dr. Carlos A. Hinojosa Becerril, Encargado de la Atención y Despacho de los asuntos de la Dirección de Investigación.

CAHB/SHJ/wrg

Avenida Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	1
1.2 Anatomía e histología de la hipófisis	1
1.3 Tumores hipofisarios.....	5
1.4 Epidemiología	5
1.5 Adenomas hipofisarios	6
1.6 Clasificación.....	6
<i>La nueva clasificación PitNET</i>	11
1.7 Tratamiento.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos secundarios	15
METODOLOGÍA	16
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	18
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES	33
Referencias	34

MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes

1.1 Introducción

Los tumores hipofisarios en general representan el 15% de los tumores intracraneales y la mayoría de estos corresponden a adenomas. A pesar de que se trata de neoplasias benignas, los adenomas hipofisarios son causa frecuente de morbilidad, debido a 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 órganos 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 las reacciones de inmunohistoquímica presente hacia los 5 tipos de hormonas secretadas por la adenohipófisis; lo cual permite 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 hipotalámicas: 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 cromóforas (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 tirotrópina (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 iimmunomarcación 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 más acerca de la neurohipófisis [2].

1.3 Tumores hipofisarios

La región selar y paraselar es un área anatómica compleja en la que se pueden desarrollar una serie de enfermedades que cursan con características clínicas similares. Numerosos tipos de lesiones pueden afectar esta área, pseudotumores, tumores (anomalías en el desarrollo, quistes, enfermedades inflamatorias, infecciosas, metabólicas, trastornos vasculares y neoplasias). Aunque se han descrito varias neoplasias originadas en la hipófisis entre ellos el carcinoma hipofisario, el pituicitoma, 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 más 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 incidentales pueden encontrarse en un 10 % de las autopsias. 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

Los adenomas hipofisarios son homogéneos, cada subtipo tiene su propia presentación clínica, tendencia para la invasión, patrón de secreción hormonal, características histopatológicas y tratamiento. Los mecanismos implicados en la génesis y progresión tumoral todavía no se conocen bien. 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. Alrededor de un tercio de éstos adenomas no se asocian con ninguna evidencia clínica o bioquímica de exceso hormonal, 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, e hiperprolactinemia, esta debida a la compresión del tallo hipofisario (denominado stalk effect), que impide la llegada de dopamina a la adenohipófisis (y no debe ser malinterpretada por el patólogo como un adenoma productor de prolactina [5].

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.

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 tirotropos, 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 más 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 más 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 más reciente de la OMS (2017) de los tumores hipofisarios recomienda tomar en consideración tumores que tienen un comportamiento más agresivo dentro de los que se incluyen: el adenoma somatotrofo escasamente

granulado, adenomas lactotropos en hombres, adenoma de células de Crooke 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 granulado (SGSA) cuando presentan una marcación dot-like o globular citoplasmática. [8].

El adenoma hipofisario de células de Crooke 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 séricas 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].

Adenomas de células nulas

Aproximadamente el 20% de los AH no muestran evidencia clínica ni IHQ de producción hormonal^{14,42}. A estos tumores se les denomina adenomas de células nulas, basado en gran parte en la ausencia de características ultraestructurales que proporcionan diferenciación específica. Histológicamente, algunos de estos casos pueden mostrar cambios oncocíticos celulares y, debido a esto, la designación de oncocitoma podrá ser aplicada a esos adenomas⁴². Existe una considerable

sobreposición entre los adenomas de células nulas y los adenomas gonadotropos, una vez que se ha encontrado que algunos de estos adenomas muestran inmunorreactividad débil y focal para hormonas glucoproteicas. No obstante, desde el punto de vista del manejo del paciente, la diferenciación entre estos dos adenomas tiene poca importancia clínica

El adenoma plurihormonal es un adenoma hipofisario que muestra inmunoreactividad para más de una hormona que no puede explicarse por un mecanismo citofisiológico normal o del desarrollo. Histológicamente la inmunoreactividad para dos hormonas o más 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 α -SU
- GH, PRL, y ACTH
- GH, PRL, TSH, FSH, y α SU

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 mas frecuentes en mujeres jóvenes. [12].

La nueva clasificación PitNET

Los PitNET reflejan su derivación de seis tipos de células adenohipofisiales con múltiples subtipos morfológicos de cada tipo de tumor. Los mecanismos moleculares responsables de la diferenciación de estos diversos tipos de células se han estudiado cuidadosamente durante el desarrollo y la tumorigénesis. Ha quedado claro que existen tres familias de células determinadas por la expresión de tres factores de transcripción, TPIT, PIT1 y SF1. La familia PIT1 es compleja y da lugar a cuatro tipos de células diferenciadas terminalmente que se sabe que son fluidas y fluctúan de una a otra en diferentes condiciones fisiológicas. Cada tipo de célula adenohipofisaria puede dar lugar a múltiples subtipos y casi cualquier tumor puede no funcionar clínicamente o puede dar lugar a evidencia clínica y bioquímica de exceso de hormonas. Algunos PitNET se componen de células menos diferenciadas que conducen a un estado de diferenciación inmaduro como se observa en los tumores de linaje PIT1 inmaduros (anteriormente conocidos como adenomas silenciosos de subtipo 3, luego como PitNET de linaje PIT1 pobremente diferenciados). También hay tumores de células nulas que no logran demostrar diferenciación terminal para los linajes SF1, TPIT o PIT1. Múltiples PitNET pueden desarrollarse en la misma glándula, creando tumores de colisión de múltiples linajes celulares.

La subtipificación histológica detallada de un PitNET basada en el linaje celular, el tipo de célula y las características relacionadas proporciona información clínica crítica para la estratificación del riesgo y debido a la respuesta diferencial a las terapias de los subtipos de PitNET. La inmunohistoquímica hormonal sola a veces puede ser engañosa debido a la tinción inespecífica o de tipo difusión, lo que enfatiza la importancia de la tinción de los factores de transcripción hipofisarios para garantizar una caracterización precisa del tumor. La distinción de múltiples PitNET

sincrónicos de distintos linajes requiere absolutamente el uso de factores de transcripción. Por lo tanto, la clasificación actual de PitNET de la OMS se basa en la tinción de rutina para factores de transcripción (PIT1, SF1, TPIT, GATA3 y ER-alfa) y anticuerpos contra hormonas adenohipofisarias (ACTH, GH, PRL, beta-TSH, beta-LH, beta-FSH y subunidad alfa de hormonas glicoproteicas), así como otros biomarcadores que incluyen, entre otros, queratinas de bajo peso molecular (p. ej., CAM5.2, CK8/18). Al igual que otros NET, el índice de proliferación de Ki67 debe evaluarse utilizando algoritmos nucleares de análisis de imágenes automatizados o de conteo manual. El término PitNET, NOS se puede utilizar cuando los patólogos no tienen acceso a herramientas auxiliares para permitir la subtipificación, pero estos casos deben derivarse a centros que puedan realizar una subtipificación precisa.

Tabla 5 Clasificación clínico-patológica de los tumores neuroendocrinos hipofisarios según Trouillas et al., 2013^{9,14}

La clasificación se basa en 3 características:

1. *Diámetro del tumor en micro (<10 mm), macro (≥10 mm) o gigante (≥40 mm) según estudio de RMN*
2. *Tipo de tumor según estudio inmunohistoquímico: GH, PRL, ACTH, FSH/LH y TSH*
3. *Grado tumoral basado en los siguientes criterios:*

Invasión: definida como signos histológicos o radiológicos (RMN) de invasión del seno cavernoso o esfenoidal

Proliferación: considerada según al menos 2 de los 3 criterios:

- *Ki-67: > 1% (fijador Bouin-Hollande) o ≥3% (fijador formalina)*
- *Mitosis: n > 2/10 campos de gran aumento*
- *P53: positivo (>10 núcleos fuertemente positivos/10 campos de alta potencia)*

Grados de comportamiento tumoral establecidos según las características previas:

<i>Grado 1a</i>	Tumor no invasivo
<i>Grado 1b</i>	Tumor no invasivo y proliferativo
<i>Grado 2a</i>	Tumor invasivo
<i>Grado 2b</i>	Tumor invasivo y proliferativo
<i>Grado 3</i>	Tumor metastásico (metástasis cerebroespinales o sistémicas)

Campo de gran aumento: 0,30 mm², aumento de 400×.

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

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].

JUSTIFICACIÓN

Los adenomas hipofisarios son unas de las neoplasias benignas del sistema nervioso central más frecuente, con una prevalencia del 10 al 15% reportado, debido a esto se han realizado estudios para analizar los datos epidemiológicos, como la edad de inicio, sexo y características clínicas como la producción de hormonas. La Organización Mundial de la Salud ha sugerido gradificar el riesgo de las lesiones originadas en adenohipofisis en base a índice de proliferación de Ki-67, semejante al resto de tumores neuroendócrinos diferenciados. Los tumores de la adenohipófisis han sido tradicionalmente considerado benignos y su riesgo asociado con el tamaño y la granularidad del citoplasma. La mayoría de estos estudios se han realizados en países de primer mundo, y actualmente no se han encontrado estudios que reporten la prevalencia de estas lesiones en nuestro país, por lo que podemos decir que no conocemos los datos epidemiológicos de estas neoplasias. En nuestra población de INCMNSZ no se ha realizado un estudio de correlación entre el tipo histológico de adenomas hipofisarios y la supervivencia de estos pacientes, por lo que el propósito de este estudio es tener un conocimiento más profundo de la epidemiología de estos tumores.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer los subtipos de adenomas/tumores neuroendócrinos de adenohipófisis, los síndromes funcionantes asociados y los marcadores morfológicos e inmunohistoquímicos asociados con desenlaces clínicos.

Objetivos secundarios

- Determinar la edad y el sexo más frecuentemente afectado por adenomas hipofisarios en nuestro hospital
- Identificar la frecuencia de micro y macroadenomas.
- Correlacionar las características morfológicas y de inmunohistoquímica con la sobrevida de los pacientes estudiados.

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Se elaboró un estudio transversal, observacional y retrospectivo.

Definición de la población

Buscar en base de datos de SIPAM con ayuda del servicio de informática del Instituto, mediante palabras clave, a pacientes que fueron diagnosticados con adenoma de hipófisis y que fueron intervenidos quirúrgicamente para toma de biopsia, durante el período de 1983-2022 y que cuenten con bloques de parafina y laminillas teñidas con hematoxilina eosina, en el archivo del departamento de patología del INCMNSZ.

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: todas las biopsias de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisiario que cuenten con bloques de parafina y laminillas teñidas en hematoxilina y eosina, así como reacciones de inmunohistoquímica que se encuentren en el archivo de Anatomía Patológica del INCMNSZ

Criterios de exclusión: ninguno.

Criterios de eliminación: casos que se encuentren incompletos para su valoración, por ejemplo, con laminillas dañadas y/o rotas, bloques de parafina sin tejido para análisis y cuando la inmunohistoquímica no sea valorable.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo fundamentado en la búsqueda de expedientes en el SIPAM, que es el registro de biopsias del departamento de Patología del INCMNSZ, que cumplan con los criterios de selección, se elaboró un listado para acudir al expediente electrónico y al archivo del INCMNSZ para solicitar los expedientes correspondientes y obtener de ahí cada una de las variables a estudiar, edad, sexo, diagnóstico de ingreso, análisis de laboratorio. Posteriormente se realizó un registro borrador de las variables del estudio. Finalmente, los datos fueron vaciados en una hoja de Excel, donde serán categorizados, para ser sometidos a los métodos estadísticos correspondientes. Se recolectaron 89 casos desde 1983 a 2022 y se descartaron 31 debido a falta de bloques de parafina, falta de información clínica, escasos de tejido, por lo que obtuvimos 58 casos con criterios completos, a los que se agregaron tinciones de PAS con y sin diastasa, CAM5.2 y Ki-67 para su completa caracterización.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Categoría
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Dato obtenido del expediente clínico	Razón	Años cumplidos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Dato obtenido del expediente clínico	Nominal	1. Hombre 2. Mujer
Diagnóstico de ingreso	Es el proceso patológico que tras el estudio pertinente y según criterio facultativo, se considera la causa principal o motivo del ingreso del paciente en el hospital.	Dato obtenido del expediente clínico	Nominal	Diabetes mellitus Hipertensión Obesidad (otro y especificar)
Diagnóstico de egreso	Es el proceso patológico que tras el estudio pertinente y según criterio facultativo, se considera la causa principal o motivo del egreso del paciente en el hospital.	Dato obtenido del expediente clínico	Nominal	Diabetes mellitus Hipertensión Obesidad (otro y especificar)
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Dato obtenido del expediente clínico	nominal	Diagnósticos diferentes a los de egreso e ingreso.

Niveles séricos de hormonas productoras por la hipófisis		Dato obtenido de los resultados de laboratorio	Razón	Dato reportado en
Inmunohistoquímica	Procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos mediante reacciones de antígeno-anticuerpo			
Tinciones especiales				
Patrón de adenoma				

Recursos

Recursos humanos:

- Investigador: Miguel Angel Lara Salazar
- Director de tesis: Dr. Armando Gamboa Domínguez
- Personal de archivo del servicio de Anatomía Patológica.

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

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

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 quirúrgico (Q).

Aspectos de Bioseguridad

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

RESULTADOS

Se recolectaron un total de 89 casos desde 1983 hasta 2023, se descartaron 31 debido a falta de bloques de parafina, falta de información clínica y falta de tejido. Por lo tanto, el número total de adenomas hipofisarios fueron de 58 casos. Los resultados fueron los siguientes.

Tabla 1.

Edad promedio	40 años
Género	Mujeres: 43 Hombres: 15
Síndrome hormonal	Acromegalia: 16 Enfermedad de Cushing: 25 Prolactinomas: 8 No funcionantes: 9
Tamaño	Macroadenomas: 20 Microadenomas: 37 Adenoma gigante: 1

La edad promedio fue de 40 años y la distribución por género fue de un predominio elevado de mujeres con 43 casos y 15 hombres, el síndrome hormonal más predominante fue el de síndrome de Cushing con 25 pacientes

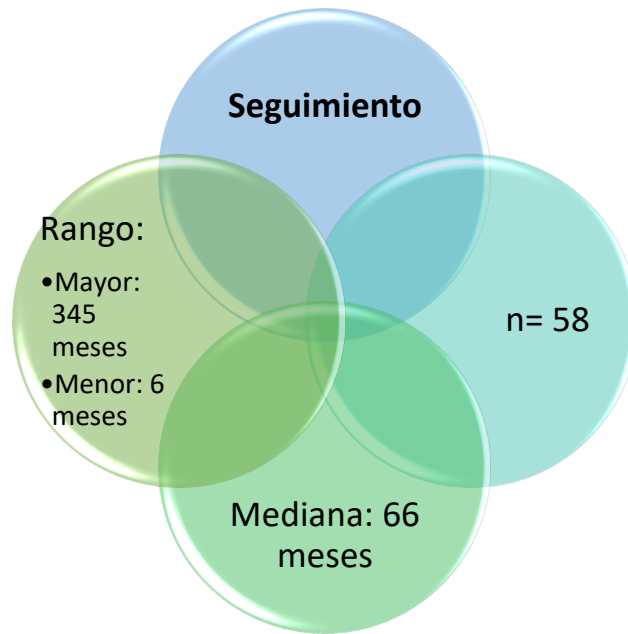


Figura 1

En el seguimiento clínico de los pacientes con adenomas hipofisarios, el mayor tiempo en promedio fue de 345 meses y el menor de 6 meses, con una media de 66 meses de los 58 casos

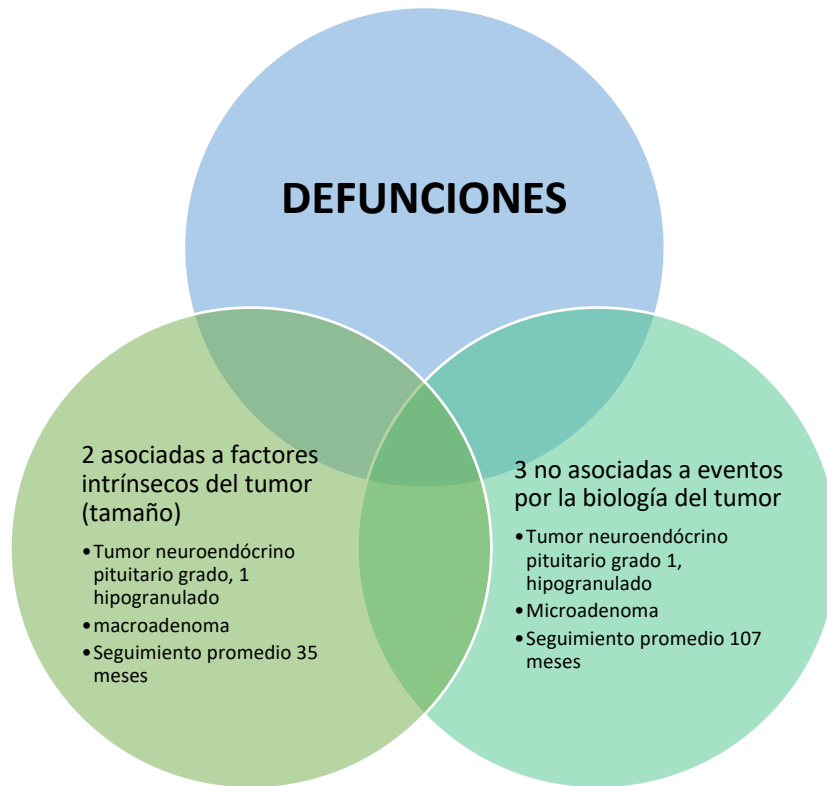


Figura 2.

En la Figura 2. Se muestra que se encontraron 5 defunciones en total, 2 de ellas fueron asociadas a factores intrínsecos del tumor, específicamente del tamaño, estas defunciones fueron en contexto de Tumor neuroendócrino grado 1, hipo granulado, macroadenoma con un índice de proliferación del 1%.

Clasificación	Tumor neuroendócrino grado 1: 56 Tumor neuroendócrino grado 2: 2 Adenoma típico: 53 Adenoma atípico: 5
Granularidad	Hipergranulados: 8 Hipogranulados: 50

Tabla 2.

Parámetros morfológicos	Microadenomas	Macroadenomas	Adenoma gigante
Mitosis	0-15	0-3	0
Necrosis	ausente	presente: 1 Ausente: 19	ausente
Ki-67	<1% a 10%	<1% a 5%	<1%
Granularidad	Hipogranulados: 33 Hipergranulados: 4	Hipogranulados: 17 Hipergranulados: 3	Hipogranulado

Tabla 3.

Síndrome clínico	Microadenomas	Macroadenomas	Adenoma gigante
Enfermedad de Cushing	16	5	-
Acromegalia	10	5	-
Prolactinoma	2	2	-
No funcionante	9	8	1

Tabla 4.

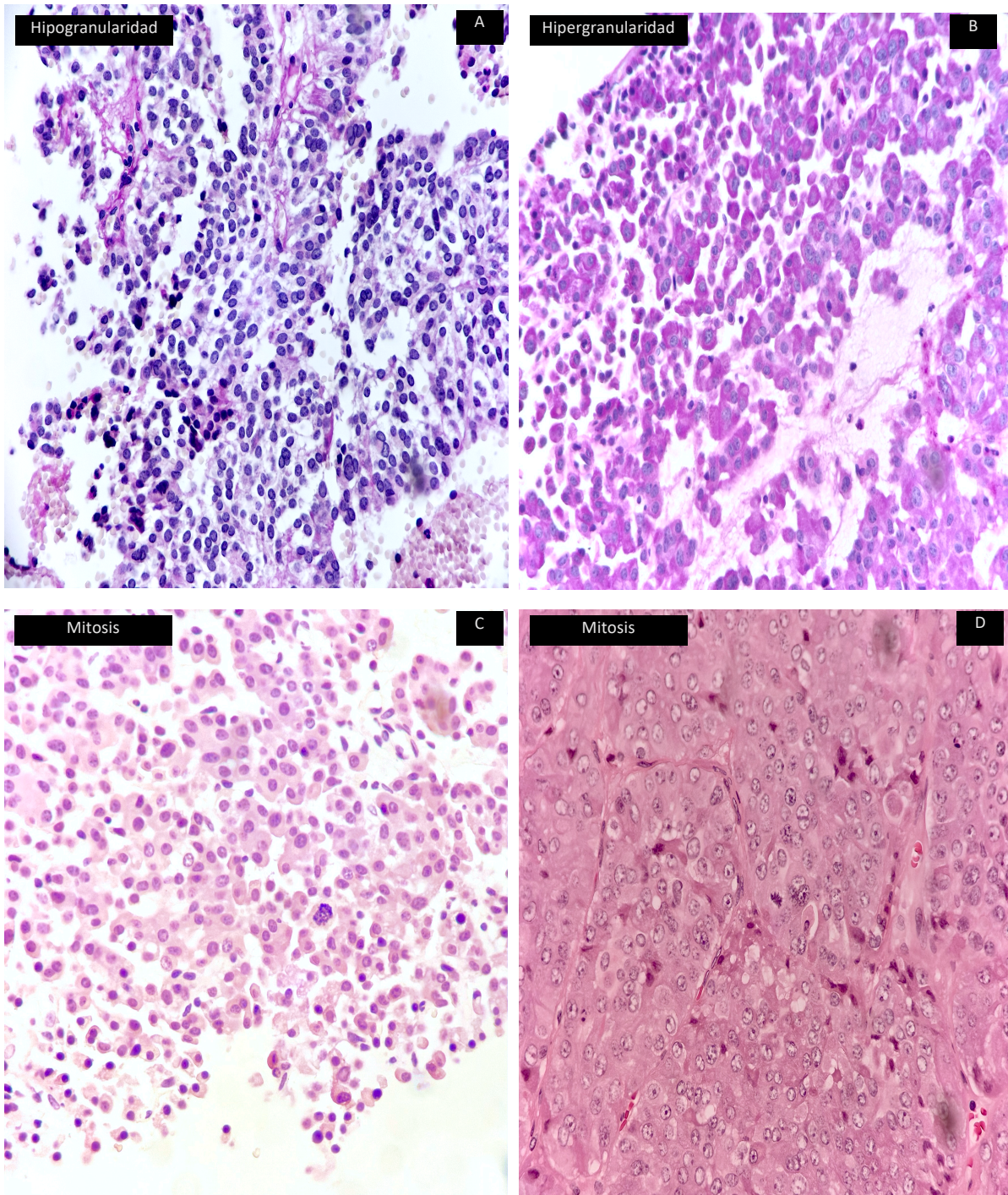


Figura 3. En la figura A y B con la tinción de PAS se ilustran ejemplos de tumores neuroendócrinos pituitarios hipo e Hipergranulados. En la figura C y D se ilustra la presencia de mitosis en dos casos distintos.

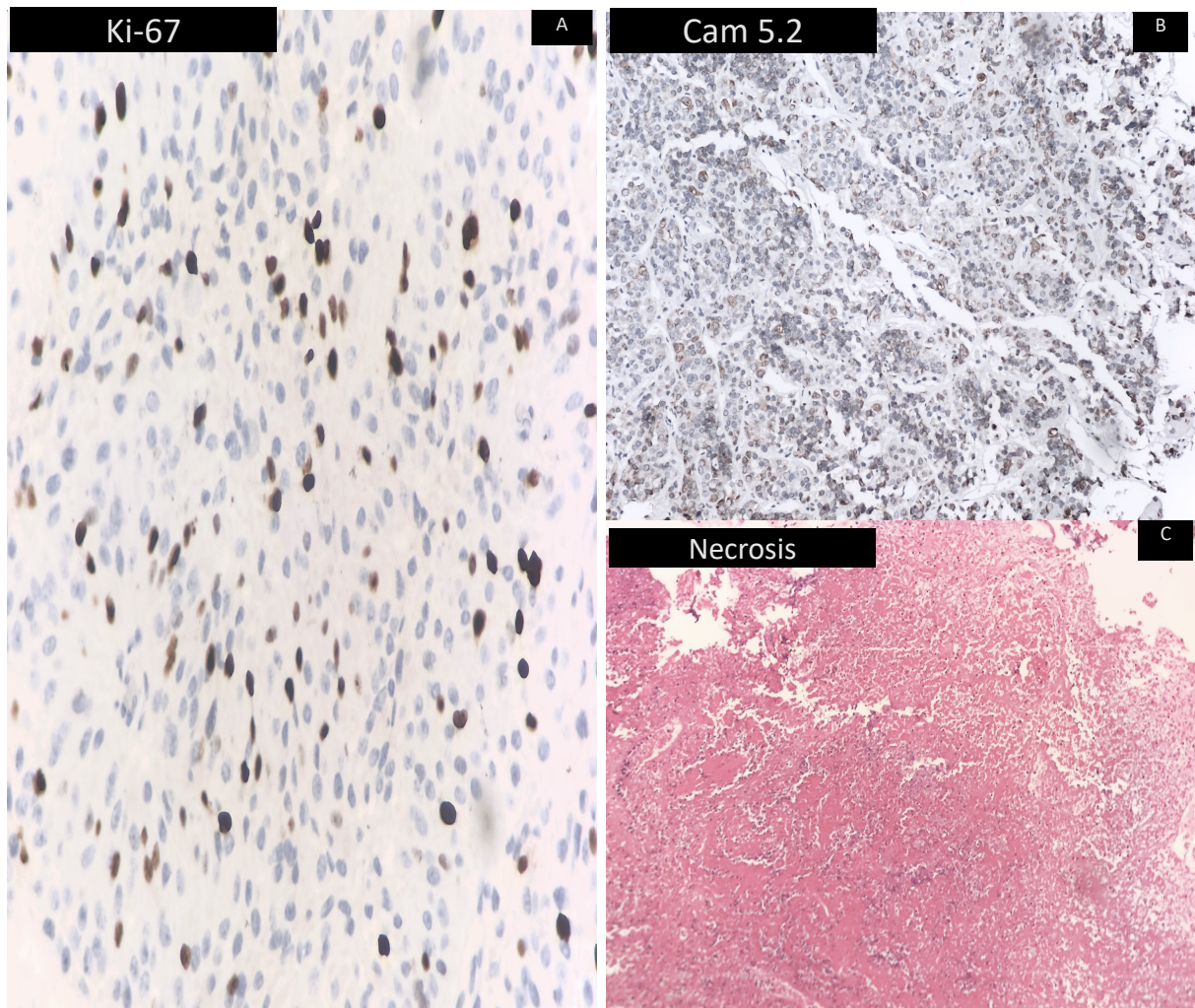


Figura 4. La imagen A corresponde a una tinción de inmunohistoquímica Ki-67 con un porcentaje del 15%. La imagen B muestra el patrón de tinción de inmunohistoquímica con CAM 5.2 y la imagen C muestra un caso en el cual se identificó necrosis.

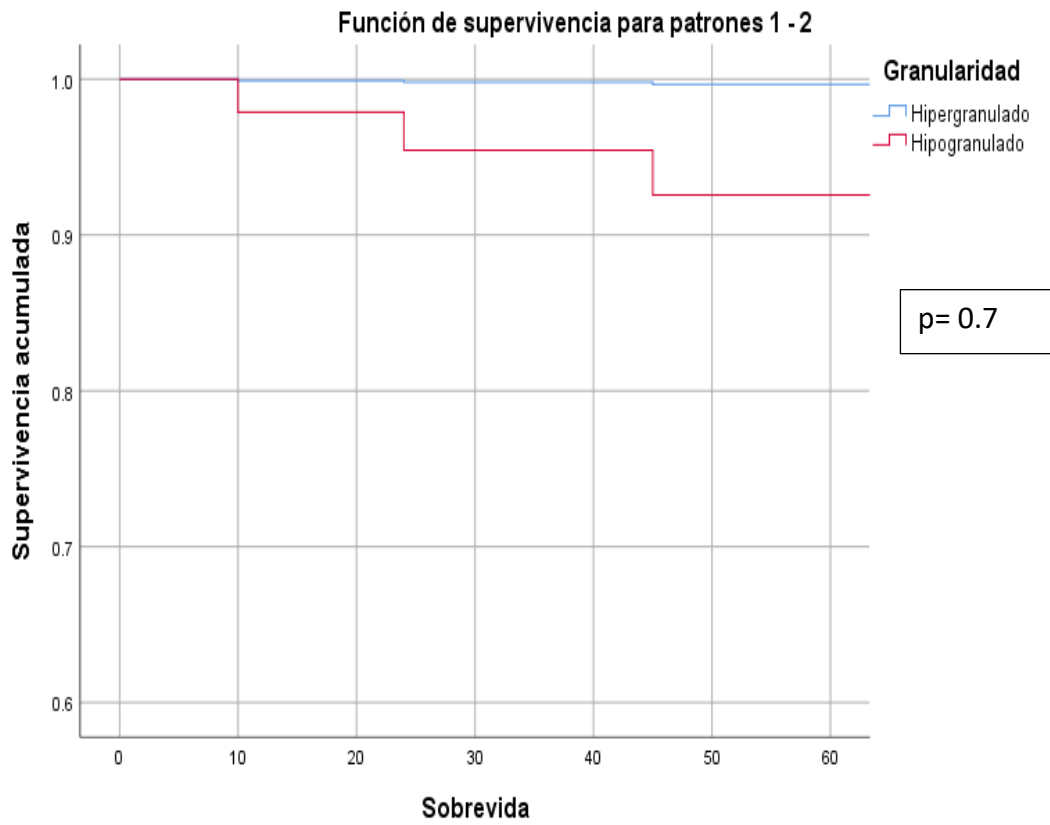


Figura 5.

En el análisis multivariable de la sobrevida según la granularidad no se observó diferencias significativas ($p=0.7$ HR: 0.043). (Figura 3)

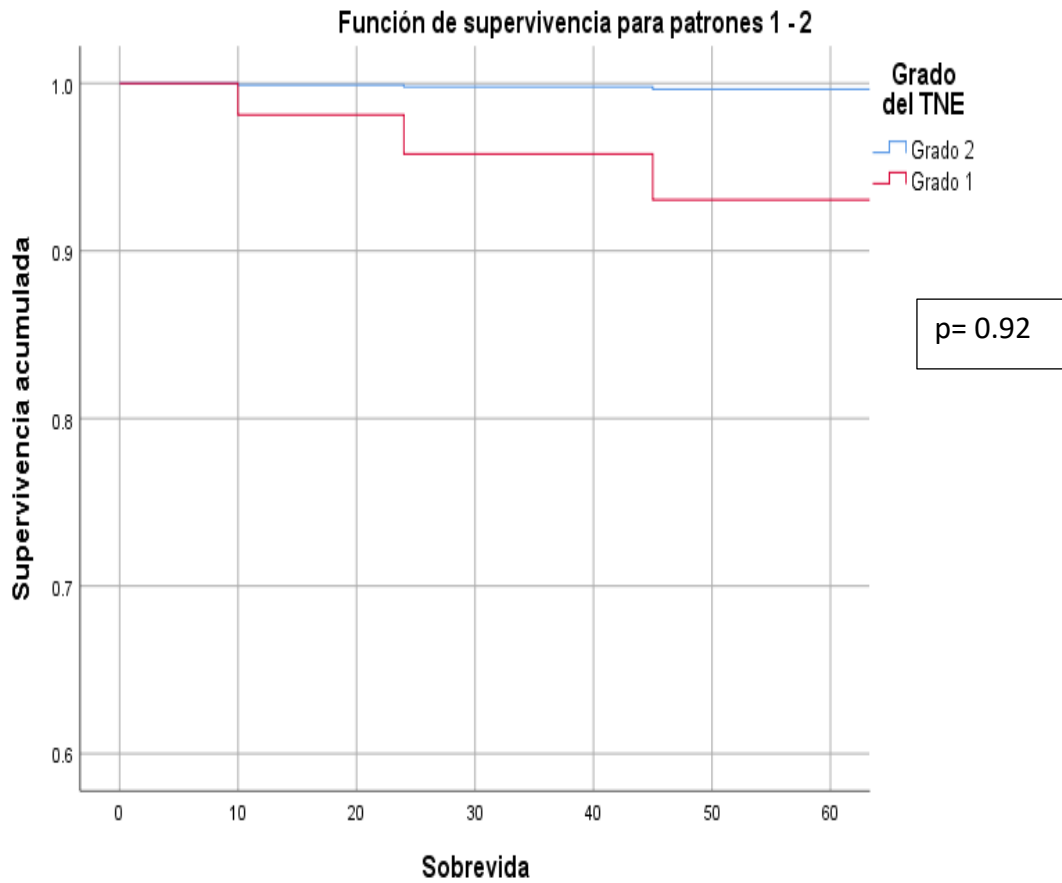


Figura 6.

En el análisis multivariable de la supervivencia según el grado del tumor no se observó diferencias significativas ($p=0.92$ HR: 0.048). (Figura 4)

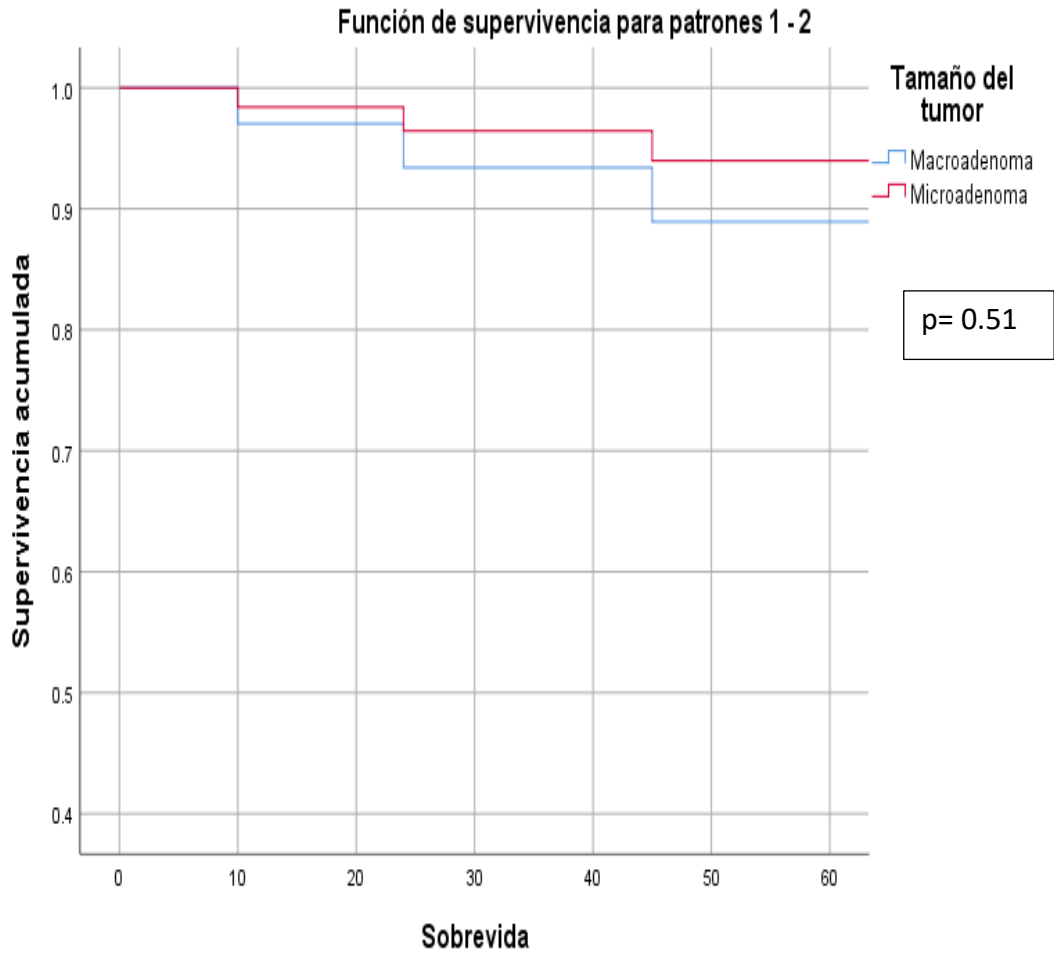


Figura 7.

En el análisis multivariable de la supervivencia según el tamaño del tumor, no se observó diferencias significativas ($p=0.51$ HR: 1.8). (Figura 5)

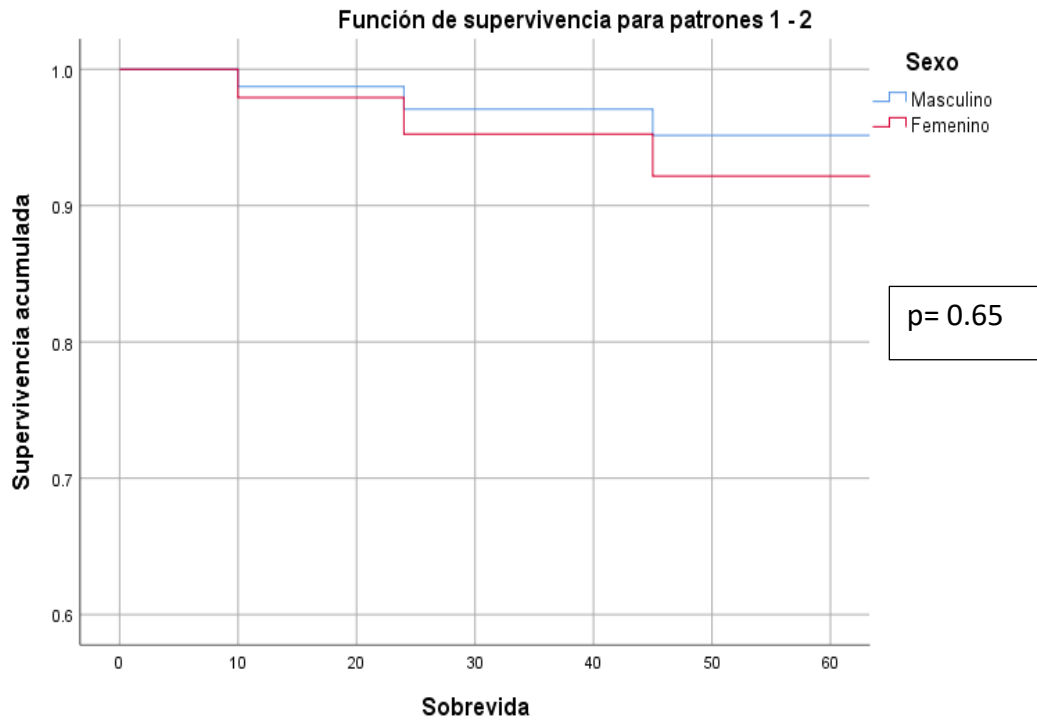


Figura 8.

En el análisis multivariable de la supervivencia según el género, no se observó diferencias significativas ($p=0.65$ HR: 0.61). (Figura 6)

DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 58 casos, la prevalencia de adenomas hipofisarios fue mayor en mujeres que en hombres (2:1) lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (14). La distribución por grupo etario reflejo una mayor incidencia en pacientes de 40 años en promedio. En nuestro estudio se identificaron un total de 20 macroadenomas, 37 microadenomas y 1 adenoma gigante. 25 casos se encontraron en contexto de enfermedad de Cushing, 16 en contexto de acromegalia, 8 prolactinomas y 9 no funcionantes.

En esta serie de casos nuestro paciente con mayor seguimiento clínico fue de 345 meses y el menor de 6 meses. Identificamos un total de 5 defunciones en total, 2 de ellas fueron asociadas a factores intrínsecos del tumor específicamente el tamaño y estas defunciones se encontraron en contexto de tumor neuroendócrino grado 1. Actualmente la OMS recomienda gradificar estas neoplasias para hacer una homologación con las demás neoplasias neuroendócrinas, esto basado en el índice de proliferación celular Ki-67 y el número de mitosis, basado en esto, obtuvimos 56 tumores neuroendócrinos grado 1 y 2 tumores neuroendócrinos grado 2. Se realizaron gráficas de sobrevida mediante análisis multivariable en las cuales no se encontraron diferencias significativas según el género de los pacientes, tamaño del tumor, grado histológico ni granularidad de estos.

CONCLUSIONES

Obtuvimos dos casos clasificados como tumores pituitarios grado 2 con Ki-67 del 10% en el contexto de enfermedad de Cushing y ambos fueron hipergranulados.

El índice de proliferación celular no correlacionó con el tamaño de la lesión ni con muerte por enfermedad o con recurrencia local.

Dos de las defunciones observadas fueron atribuidas a la compresión de estructuras adyacentes en postoperatorio inmediato.

No se reconocieron desenlaces por actividad de la enfermedad. La capacidad predictiva de la proliferación celular sugerida por la OMS para gradificar el riesgo de estas lesiones, deberá estudiarse en series con mayor número de casos, desenlaces adversos y mayor seguimiento.

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; 2022.
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. (2022). 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 2017EspañolGoldblum John Md Fcap Fascp Facg, Lamps Laura Md, McKenney Jesse Md, Myers Jeffrey MdEdición: 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., Astaf'eva, 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>