

112019
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

CORRELACION HISTOPATOLOGICA DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS CON
TINCIONES DE H.Y.E. PENTACROMATICA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA:

DR. ROMEO GARCIA TORRES.

ASESORES DE TESIS: DRA. MA. MAGDALENA BECERRA LOMELI.

DR. IGNACIO FELIX.

PROFESOR ADJUNTO: DR. JORGE GONZALEZ ANGULO.

JEFE DE ENSEÑANZA: DR. EMILIO GARCIA PROCEL.

ESTUDIO REALIZADO EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL .
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MEDICO LA RAZA.

DEPARTAMENTOS DE ANATOMIA PATOLOGICA Y NEUROCIQUIRIA.

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL
TITULO DE ESPECIALIDAD EN "ANATOMIA PA
TOLOGICA" PRESENTA LA DRA. MARIA EUGENIA
GALINDO RUJANA.

MEXICO, D.F. OCTUBRE DE 1990.



FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

OBJETIVOS:

- I. CORRELACIONAR LOS HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS CON EL CUADRO CLINICO Y LOS NIVELES HORMONALES SERICOS DE LOS ADENOMAS FUNCIONANTES.
- II. COMPOSICION CELULAR DIFERENTE ENTRE LOS ADENOMAS - FUNCIONANTES Y LOS NO FUNCIONANTES.
- III. EL HALLAZGO DE ALGUNOS ADENOMAS DE HIPOFISIS MULTI - PRODUCTORES DE HORMONAS.
- IV. MORFOLOGIA DE LOS MICROADENOMAS
- V. UTILIDAD DE LA TINCION PENTACROMATICA EN LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS FUNCIONANTES, SIENDO UN PROCEDIMIENTO AC CESIBLE, SENCILLO Y ECONOMICO.

A N T E C E D E N T E S

Los tumores hipofisiarios son neoplasias intracraneanas muy frecuentes y los adenomas son los más observados en todas las series conocidas.

En el Centro Médico La Raza del IMSS, el porcentaje de adenomas de hipófisis con respecto al material de neurocirugía fue de 22% en el año de 1986.

Tradicionalmente se les ha clasificado en adenomas cromóforos, acidófilos y basófilos de acuerdo a su afinidad tintorial con H.E. y la única forma de hacer una correlación clínico-endocrinológica es estudiarlos conjuntamente con la técnica de inmunoperoxidasa y microscopía electrónica.

La tinción pentacromática o policromática que se realizó en este -- trabajo esta basada en la técnica de Attia MA. (3) que emplea un fijador a base de Mercurio (B_5), haciendo que los iones de mercurio -- se unan a las células durante la fijación y posteriormente estos iones son sustituidos por los iones Fe^{+3} provenientes del cloruro férrico; formando así un puente de unión entre la hormona de la célula tumoral o normal y los colores ácidos y básicos de la tinción -- policromática. Así se tiñen amarillo claro y café amarillento las células productoras de hormona de crecimiento o somatotrópos; los -- lactotrópos o productores de prolactina se tiñen de naranja. De -- azul claro las células productoras de hormona estimulante de tiroides o tirotrópos. De azul verde las células productoras de ACTH o corticotrópos (2).

Kernohan y Sayre sugirieron otro tipo de clasificación en 1956 en : Difuso, papilar y sinusoidal. (19).

En 1976 Kovacs y Horvath crearon una clasificación que correlaciona la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica (21)

PRODUCTORES DE PROLACTINA :

ESCASAMENTE GRANULARES

DENSAMENTE GRANULARES

PRODUCTORES DE HORMONA DE
CRECIMIENTO

ESCASAMENTE GRANULARES

DENSAMENTE GRANULARES

PRODUCTORES DE ACTH

ESCASAMENTE GRANULARES

DENSAMENTE GRANULARES

PRODUCTORES DE STH.

PRODUCTORES DE FSH Y LH

ADENOMAS DE CELULAS NULAS

ONCOCITOMAS

ADENOMAS PRODUCTORES DE SUBUNIDAD ALFA

De acuerdo al tamaño, estos tumores se clasifican como micro y macroadenomas, en base a un estudio y correlación clínico-radio lógica y predominantemente a la observación y análisis del contorno y configuración de la silla Turca (Vessina y Hardy, 1975).

Frecuentemente los prolactinomas son adenomas de dimensiones pequeñas y muchos de ellos son microadenomas; la frecuencia de microprolactinomas es considerablemente más alta en mujeres. En los hombres la mayoría de los prolactinomas rebasan los límites de la Silla Turca (7).

Los microadenomas son frecuentemente hallazgo de autopsia. Kovacs y col. han encontrado una alta frecuencia de microadenomas en pacientes mayores de 80 años (5), productores de alguna hormona y también no funcionantes.

Con microscopía electrónica se han identificado por lo menos - seis tipos de células en la adenohipófisis (1).

Hay algunos marcadores ultraestructurales o características que se repiten constantemente en cada uno de los adenomas.

Los adenomas productores de PROLACTINA pueden ser escasamente - granulares o con abundantes gránulos de secreción. La mayoría son escasamente granulares y la características ultraestructural, es la presencia de retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado, dispuesto formando espirales o remolinos.

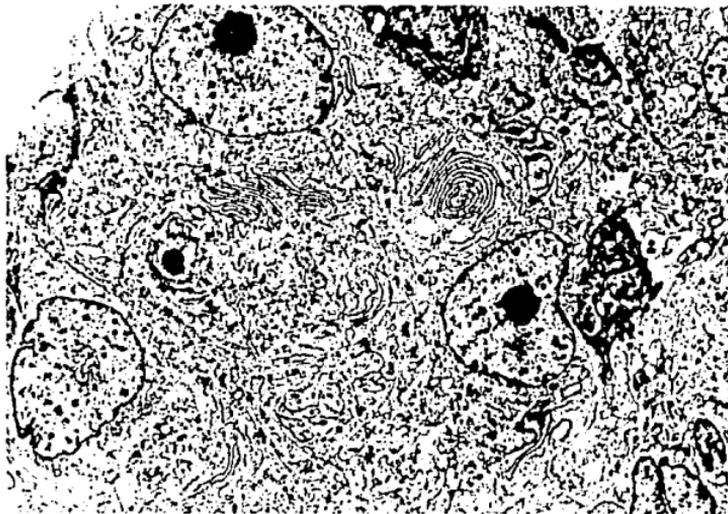


Fig. No. 1. Caso No. 2 mujer de 26 años con S. de amenorrea y galactorrea. Prolactina sérica elevada. Se observa el - retículo endoplásmico rugoso formando espirales.

Además la presencia de gránulos secretores atrapados entre dos membranas celulares; fenómeno conocido como exocitosis errática o fuera de lugar.

Los densamente granulares son poco frecuentes y tienen granos de secreción de mayor tamaño y semejan mucho a los lactotrópos.

Otros adenomas productores de prolactina son los mixtos, asociados a producción de hormona de crecimiento; adenomas bimorfos - con dos tipos distintos de células, completamente diferentes, - unas con las características propias de un tumor productor de prolactina y las otras de un tumor productor de hormona de crecimiento (7).

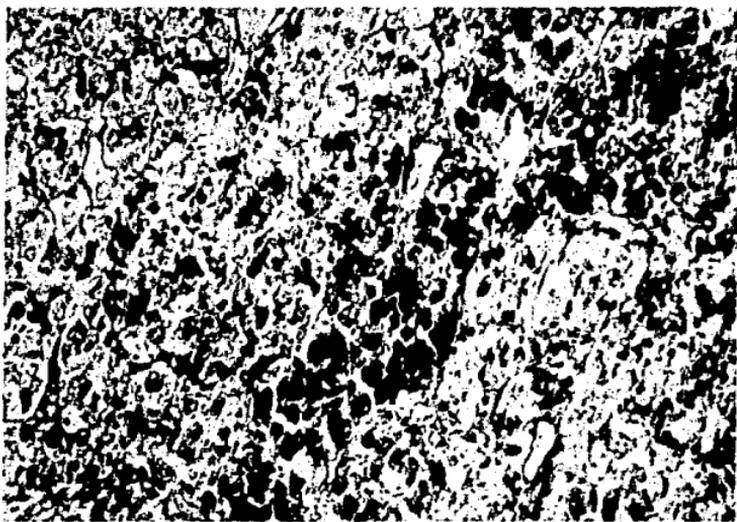


Fig. No. 2. Control de tinción pentacromática. Se observan gránulos café amarillentos, naranja, azul claro, azul verdes. Ya que es una glándula normal.

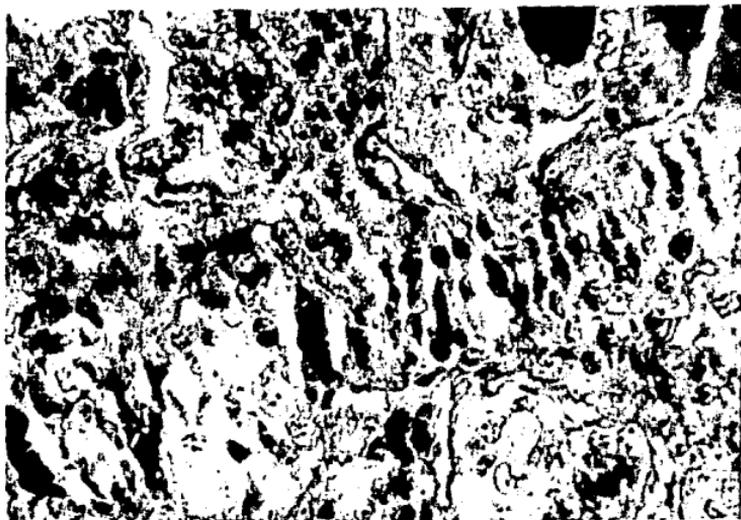


Fig. No. 3 Caso No. 18. Mujer de 33 años S. de amenorrea y galactorrea. Con la tinción pentacromática se observan gránulos naranja en el citoplasma



Fig. No. 4 Caso No. 18 a mayor aumento.

Una variedad poco frecuente con peculiaridades clínicas y morfológicas únicas, es el adenoma acidófilo o de células INDIFERENCIADAS O ESTAMINALES. Esta neoplasia puede producir niveles séricos altos de prolactina o de hormona de crecimiento y presentar un solo tipo de células. Tiene características ultraestructurales que recuerdan a los prolactinomas puros y también a los adenomas productores de hormona de crecimiento escasamente granulares. La inmunoperoxidasa muestra positividad no muy intensa para los dos antisueros, prolactina y hormona de crecimiento(5).

El marcador ultraestructural más característico y constante es la presencia de abundantes mitocondrias gigantes y es posible identificar exocitosis errática y también cuerpos fibrosos. Es importante diagnosticar el adenoma acifófilo de celular indiferenciadas o estaminales ya que es el adenoma pituitario que con más frecuencia erosiona el piso de la Silla Turca y recidiva con más rapidez (5).

ADENOMAS PRODUCTORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La producción de hormona de crecimiento por los adenomas de hipófisis en los niños antes de terminar la pubertad, produce gigantismo y en los adultos acromegalia. La incidencia de estos varía según las diferentes series, pero es una de las hormonas más producidas por los adenomas de hipófisis funcionantes.

En una serie de 105 casos: 98% fueron positivos a hormona de crecimiento con inmunohistoquímica, En los mismos se encontró prolactina en 69% y hormona luteinizante en 40%. Las otras hormonas ACTH, FSH, TSH, fueron mucho menos frecuentes. Los adenomas puros de hormona de crecimiento se encontraron sólo en 29% de esta serie (17).

Al igual que los adenomas productores de prolactina, los de hor

mona de crecimiento son densamente granulares y escasamente granulares. Los primeros son muy eosinófilos con H.E. y los segundos cromófbos.

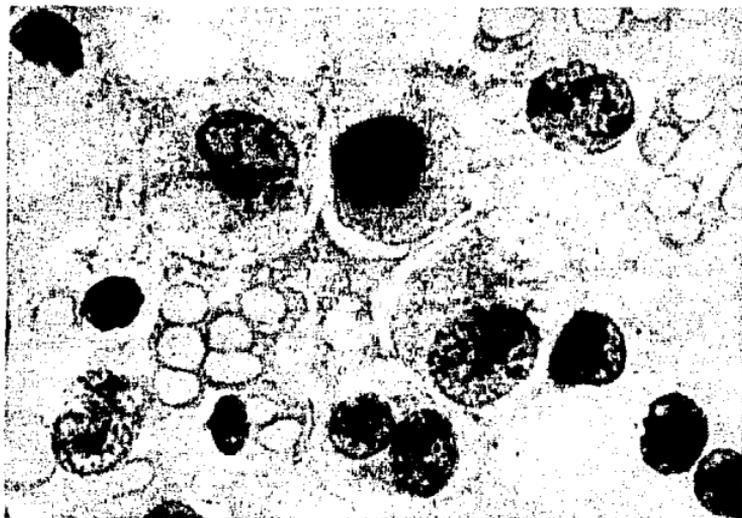


Fig. No. 5 Caso No.11 Mujer de 32 años con Acromegalia. Tinción con H. y E. Adenoma de hipófisis densamente granular "eosinófilo".

Son PAS negativos y Orange-G positivos, variando esta positividad según los granulos.

Con microscopía electrónica las células muy granulares son ovales o poliédricas y ocasionalmente con zona adherente o desmosomas.

El núcleo es esférico, el citoplasma contiene gránulos secretorios que miden de 150 a 600 nm. de diámetro. El retículo endoplásmico rugoso es largo o corto, acomodado en forma paralela. Se observa además uno o dos complejos de Golgi prominentes junto al núcleo.

Los adenomas que con H.E. son cromófbos con microscopía electrónica contienen pocos y pequeños gránulos secretorios. Tienen forma y tamaño celular más variable que los densamente granulares. Un hallazgo ultraestructural notable fué que en estos adenomas poco

granulares los acúmulos de retículo endoplásmico rugoso fueron más prominentes. En estos adenomas hubo niveles séricos altos de - - hormona de crecimiento. Por lo tanto hay correlación positiva - entre la presencia de acúmulos de retículo endoplásmico rugoso - y los niveles séricos hormonales. En algunos adenomas se obser - van filamentos de 11 - 12 nm denominados "cuerpos fibrosos". -

Ocasionalmente se encuentran mitocondrias y gránulos secretores atrapados entre estos filamentos. Los cuerpos fibrosos se observan más fácilmente en los adenomas escasamente granulares -- (10). Horvath y Kovacs en 1978, identificaron a los cuerpos fibrosos de los adenomas productores de hormona de crecimiento como filamentos de dimensiones intermedias entre 8 y 17 nm. "micro filamentos tipo II". (Ver fig. 6 y 7).

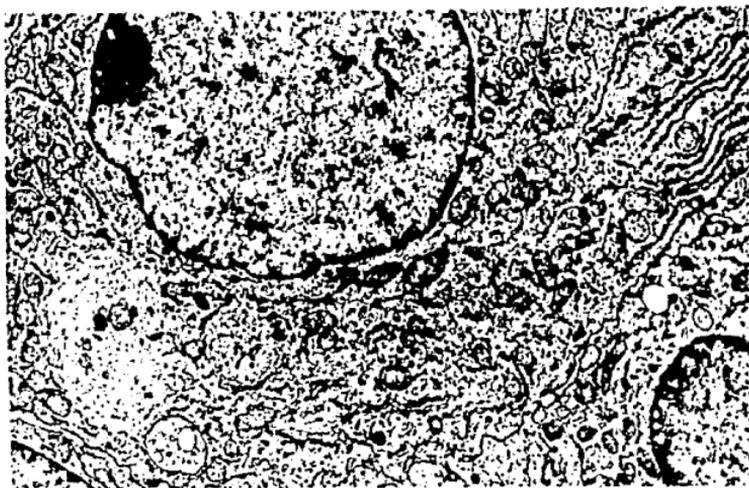


Fig. No.6 Caso No. 1 Mujer de 33 años con Acromegalia.
Se observa un cuerpo fibroso.

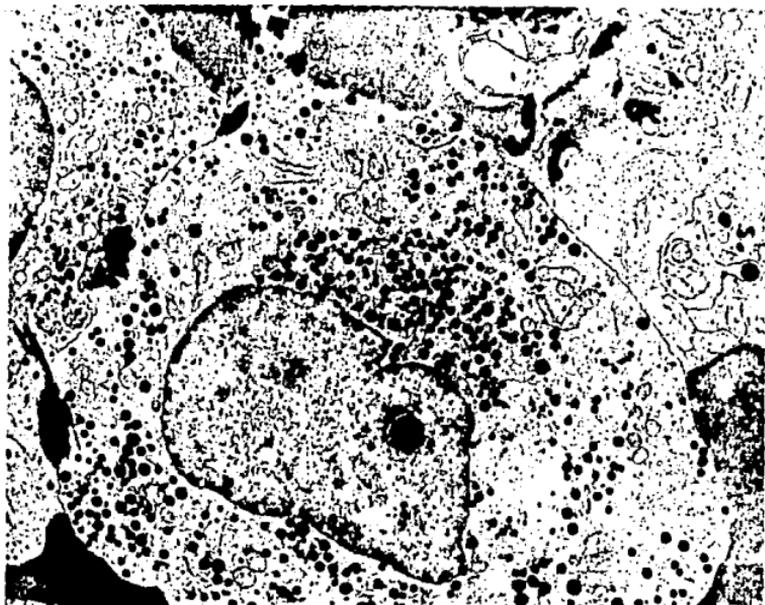


Fig No. 7 Caso No. 3 Adenoma productor de hormona de crecimiento. Regular cantidad de gránulos y cuerpo fibroso junto al núcleo.

Estos cuerpos fibrosos fueron descritos primero por Racadot y - Col. en 1964. (5)

En las células endocrinas secretoras, un citoesqueleto intacto con filamentos intermedios puede estar relacionado con el transporte y exocitosis de gránulos endócrinos. Esta especulación se apoya por la relación íntima de los filamentos y el aparato de Golgi mencionado por Kovacs y también por la estrecha asociación espacial, entre microtúbulos, microfilamentos y cuerpos fibrosos perinucleares descritos por Berger (5)

Los filamentos intermedios se tifen intensamente y focalmente - con citoqueratina por inmunohistoquímica (12).

Como mencionamos anteriormente otro hallazgo ultraestructural de estos adenomas son los agregados tubulares citoplasmáticos, que se observan en las células endoteliales (20). Aunque Landolt observó dichos agregados tubulares en un adenoma inactivo endócrinamente (5).

Se ha considerado como dato de gran actividad secretora el Golgi y el retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado. Estos pacientes tienen niveles plasmáticos muy altos de hormona de crecimiento (10).

En un estudio de 284 adenomas de pacientes con acromegalia, se investigó la correlación morfológica con la conducta clínica, considerando las variables como : Tamaño, mitosis, pleomorfismo, edad de los pacientes. Observando igual porcentaje de microadenomas -- (menores de 1 cm.), adenomas intermedios (entre 1 y 2 cm.), macro adenomas (de más de 2 cm.). No hubo correlación entre el sexo y - el tamaño tumoral. Sin embargo los tumores más grandes se encontraron en los pacientes más jóvenes. Los niveles basales de hormona de crecimiento eran más altos cuando los tumores eran más -- grandes. En estos casos también el fracaso quirúrgico fué más --

frecuente. (17). Los adenomas densamente granulares fueron más pequeños en promedio que los menos granulares. Los que contenían pocos gránulos también fueron más pelomórficos (17).

Se consideran muy bien diferenciados a los adenomas muy acidófilos que tienen un 60% o más de sus células densamente granulares (17).

Kovacs correlaciona la invasividad con la pobre diferenciación - Matthias Riedel en cambio, la correlaciona con el tamaño del tumor y otros factores no conocidos (6).

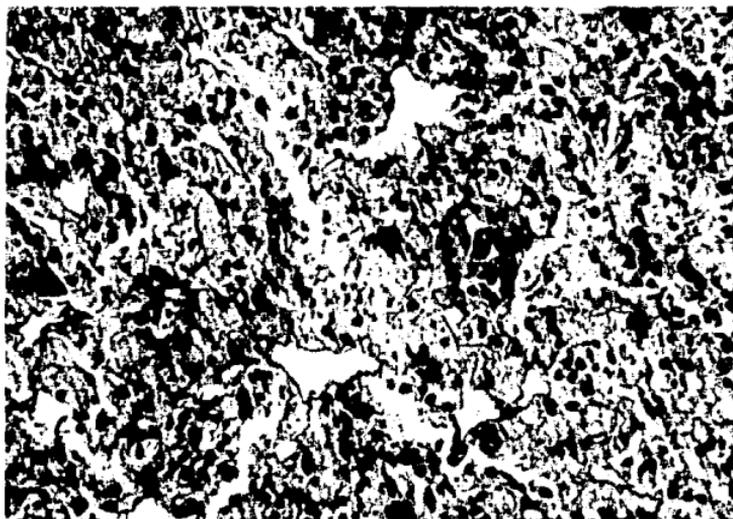


Fig. No. 8 Caso No. 3. Hombre de 48 años con Acromegalia (microadenoma) se observan gránulos café amarillentos en el citoplasma de las células del adenoma, con tinción pentacromática. Si hubo correlación con microscopía electrónica (Ver fig. No. 7).

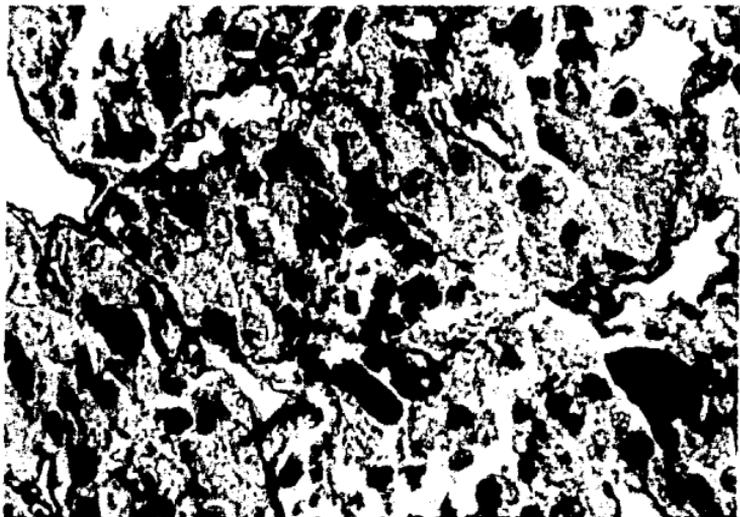


Fig. No. 9 Caso No. 3 Mayor aumento con tinción pentacromática, se observan granulos café-amarillentos.

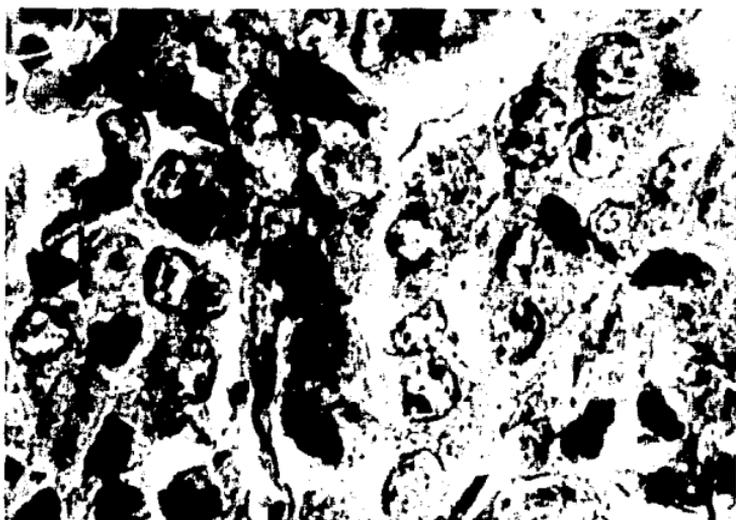


Fig. No. 10 Caso No. 1 Mujer de 33 años con Acromegalia. La tinción pentacromática muestra gránulos café claros. Sí hubo correlación con microscopía electrónica. (ver fig. No. 6)

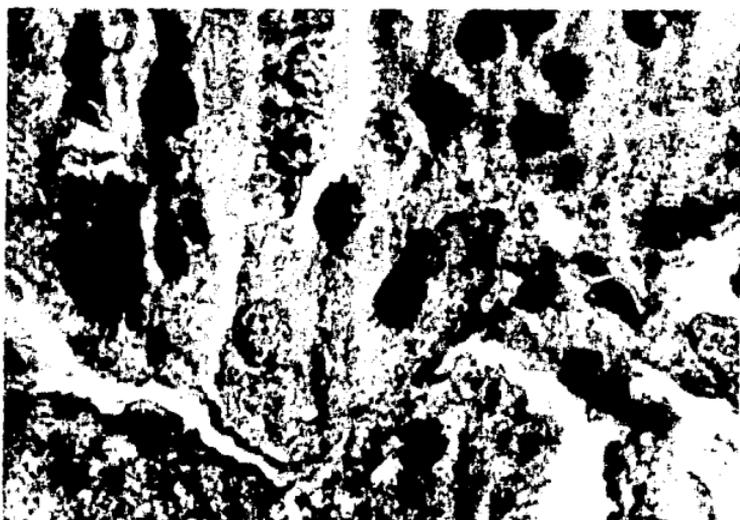


Fig.No. 11 Caso No. 13 Hombre de 29 años con Acromegalia. La tinción pentacromática muestra gránulos café-amarillentos en el citoplasma de las células del adenoma.

ADENOMAS PRODUCTORES DE ACTH

Estos adenomas se presentan a edades muy variables, tan jóvenes como de 11 meses en un caso reportado (el cuál tuvo además otras neoplasias neuroectodérmicas), así como en edades mayores.

Pueden ser micro y macroadenomas, densamente granulares y escasamente granulares. Tienden a localizarse en la línea media del lóbulo anterior de la adenohipófisis. Son PAS positivas y azul de anilina positivos. Se tiñen de azul con la tinción tetracromática de Herlant, o policromática.

Se pueden observar zonas más eosinófilas perinucleares, llamadas cambios hialinos de Crooke y que son más notorias en las células más grandes (5, 11).

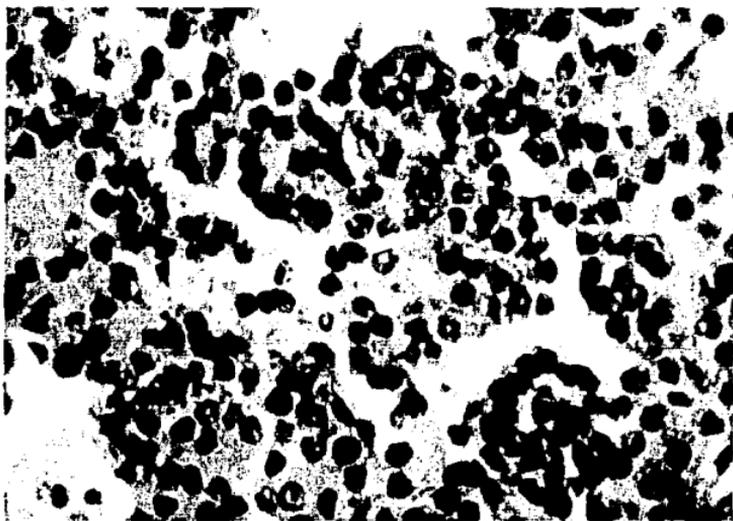


Fig. No. 12. Caso No. 17, Mujer de 41 años con adenoma de hipófisis y S. de Cushing. Gránulos hialinos con H. y E.

Estas zonas eosinófilas con microscopía electrónica corresponden a filamentos perinucleares de 7 nm. Los cuales son específicos de la hipófisis humana sujeta a hipercortisismo exógeno o endógeno, así como para los adenomas secretores de ACTH. Estos cambios no han sido reportados en animales de experimentación (5). No se conoce la naturaleza química ni el origen de dichos filamentos.

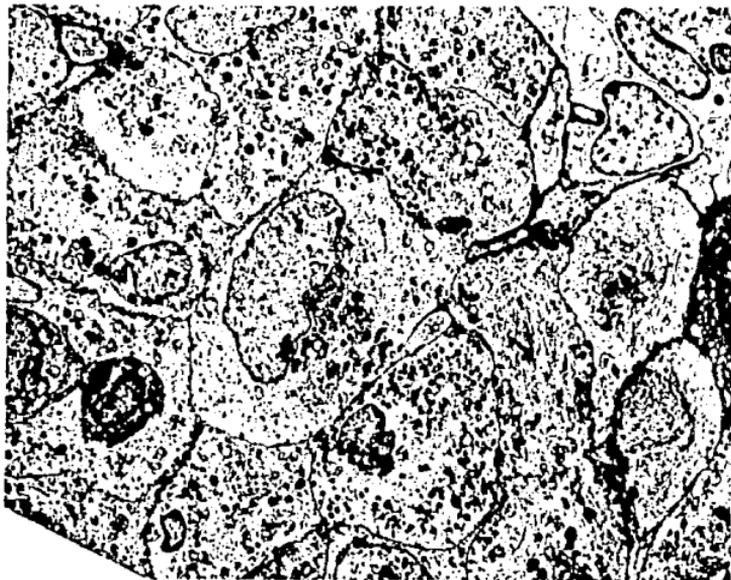


Fig. No. 13. Caso No. 14. Mujer de 47 años con S. de Cushing. Se observan filamentos perinucleares escasos.

Hay correlación entre los niveles séricos de glucocorticoides y la cantidad de microfilamentos en las células tumorales, ya que estos filamentos están ausentes o son mínimos en los tumores de los pacientes con síndrome de Nelson (5). En dicho síndrome el-

hipercortisismo no es el principal hallazgo clínico, pues los pacientes son adrenalectomizados antes de que desarrollen el tumor en hipófisis

Los adenomas de los pacientes con S. de Nelson son más grandes y menos granulares, además de presentar más cambios degenerativos, lo cual se correlaciona con el mayor índice de crecimiento ya comprobado en estos tumores (16)

La inmunohistoquímica para citoqueratina en los adenomas productores de ACTH es intensamente positiva en forma difusa (12). Esta reacción tiene patrón de distribución especial en cada tipo de adenoma y puede ser un indicador indirecto de la hormona producida en los casos en que la inmunohistoquímica hormonal -- falle (12).

La reacción de inmunohistoquímica a citoqueratina debe hacerse en tejido fresco, no fijado.

Las células de los adenomas secretoras de ACTH, pueden ser también positivas a subunidad alfa y beta-endorfinas, en cantidad variable (5). Venkata R., no se explica el significado funcional de la asociación, pero se podría explicar en base a su génesis común. Se ha demostrado positividad en hipófisis humana desde las ocho semanas de gestación para secreción de ACTH, B-endorfinas y los dos últimos fragmentos de propiocortina en la misma célula (4). Las células que producen derivados de propiocortina son las que predominan en la adenohipofisis hasta las 15 semanas de gestación (4).

Horvath y Kovacs, llaman la atención a la existencia de adenomas productores de ACTH clínicamente silenciosos, mismos que representaron el 5.6% en una serie de 300 tumores de hipófisis. Los pacientes no tenían síntomas de secreción hormonal, sin embargo con inmunoperoxidasa se demostró positividad a B-lipotropinas y ACTH.

La existencia de dichos adenomas es una indicación para realizar inmunoperoxidasa en todos los tumores, aún en los clínicamente silenciosos, ya que los autores afirman una mayor recidiva y necrosis en estos casos. (5)

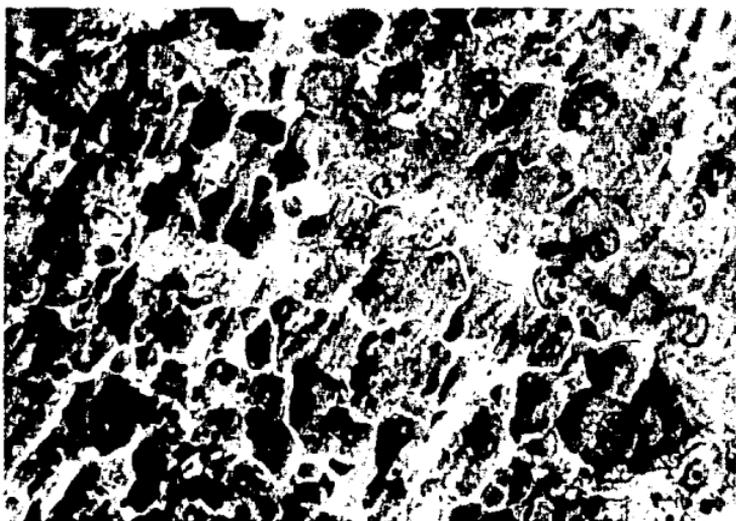


Fig. No. 14 Caso No. 14 Mujer de 47 años con S. de Cushing. Con tinción pentacromática se observan gránulos lila en el citoplasma de un adenoma productor de ACTH.



Fig. No. 15 Caso No. 14. Mayor aumento de la anterior. Sí hubo correlación con M.F. (ver fig. 13).

ADENOMAS PRODUCTORES DE 2 O MAS HORMONAS (MULTIHORMONALES).

La asociación más frecuente de hormonas secretadas por el mismo tumor es de : Hormona de crecimiento y prolactina (mamosomatotrópos). Sin embargo también los hay secretores de hormona de crecimiento, - prolactina y ACTH (somatomamocorticotrópos) y de hormona de crecimiento y ACTH (somatocorticotrópos), además de otras asociaciones - de hormonas completas con secreción de subunidades de las mismas.

Estos adenomas denominados por Kovacs, como multihormonales, otros autores los mencionan como heterogéneos (9). Se ha propuesto una - subdivisión para los adenomas multihormonales o heterogéneos:

A.- Los que están formados por un tipo predominante de células, las cuáles son identificadas por inmunoperoxidasa y están asociadas con uno o dos componentes más de células, también identificadas con PAP, aunque en menor cantidad que el componente celular predominante.

B.- Adenomas formados principalmente por un tipo de células -- que no son positivas con inmunoperoxidasa a ninguna hormona de la - adenohipófisis y además escasas células que secretan una o dos hormonas, las cuales si son positivas con inmunoperoxidasa. Este grupo es menos frecuente que el anterior y en general los pacientes no muestran actividad endócrina por las hormonas secretadas. Los tumores del grupo A, se acompañan de un Síndrome endócrino clínica y biológicamente (9)

Los adenomas heterogéneos no son necesariamente multihormonales en su presentación clínica, ya que se pueden manifestar, solo con el - cuadro de la hormona que predomina (9).

D. Martínez y D. Barthe, no encontraron doble reacción con inmunoperoxidasa, en la misma célula, pero tres series (Horvath 1977, - -

Shimizu 1978, Girod 1980) reportaron la secreción de dos hormonas (hormona de crecimiento y prolactina), en la misma célula (9).

La Dra. Eva Horvath y el Dr. Kalman Kovacs, reportaron 9 casos de adenomas definidos como una entidad morfológica, los cuáles se presentaron principalmente en hombres, asociados invariablemente con acromegalia o gigantismo y niveles séricos de prolactina altos, bajos o intermedios. Estas neoplasias son de lento crecimiento y con H. y E. son muy eosinófilos. Con inmunoperoxidasa se demuestra hormona de crecimiento y prolactina en la misma célula. Un hallazgo de importancia diagnóstica es la presencia de depósitos extracelulares de material secretado (7).

Por microscopía electrónica se observa una población monomorfa de células muy grandes, parecidas a los adenomas productores únicamente de hormona de crecimiento. Los gránulos miden de 150 a 2,000 nm. Se observó la presencia de dos diferentes tipos de gránulos, demostrándose con inmunoperoxidasa secreción de prolactina solo en los gránulos más pequeños (de 200 a 450 nm.) Además hay canales amplios de 25 a 100 nm. entre los gránulos secretores y el ya mencionado material extracelular secretado, que se considera único de este tipo de adenomas.

El retículo endoplásmico rugoso y el complejo de Golgi están bien desarrollados. Se observa también un número variable de cuerpos fibrosos, en asociación con el retículo endoplásmico liso tubular (7).

Los adenomas productores de HST, HFS, y HL, son menos frecuentes como adenomas puros. La producción de estas hormonas se ve en adenomas predominantemente productores de otra hormona, como serían los adenomas heterogéneos tipo A. Se ha reportado la secreción en escasas células de FSH y TSH en adenomas productoras principalmente de hormona de crecimiento (17). De la misma manera algunos adenomas que mostraron secreción de subunidad alfa como principal hormona producida fueron positivas en unas pocas células para FSH, TSH, hormona de crecimiento y prolactina (13).

ONCOCITOMAS DE HIPOFISIS

Los oncocitomas de hipófisis se han reconocido como una entidad por sus hallazgos con microscopía electrónica e inmunoperoxidasa.

Con la primera se observa una gran cantidad de mitocondrias gigantes en el citoplasma. Por inmunoperoxidasa son negativas a todas las hormonas y subunidades conocidas hasta la fecha, que se producen en la adenohipófisis.

Se publicaron como oncocitomas 4 casos de adenomas, que reaccionaron a subunidad alfa (13). La clasificación correcta de éstos como oncocitomas quizá se deba reconsiderar.

Los oncocitomas a pesar de no secretar ningún tipo de hormona - no se consideran dentro del grupo de los adenomas de células nu- las, ya que su ultraestructura es característica..

Se pueden encontrar oncocitos dispersos en adenomas endócrina- mente activos y su presencia se considera como signo de degeneración (13).

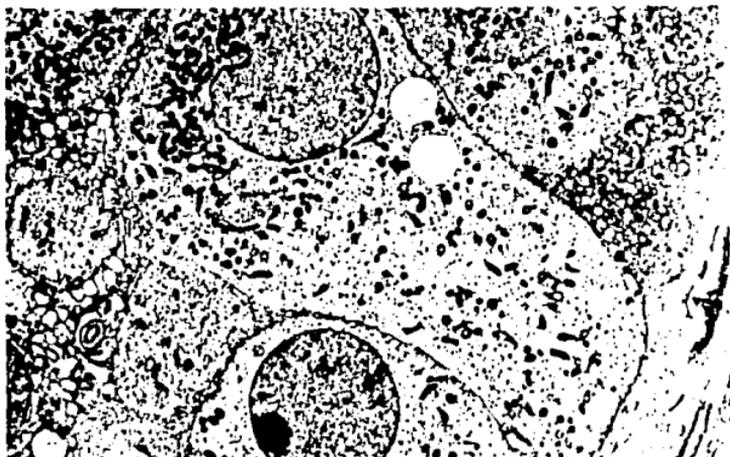


Fig. No. 16. Caso No. 7. Adenoma productor de H.C. con transformación oncocítica.

ADENOMAS DE CELULAS NULAS

Venkata R. y col. dividen a los adenomas edócrinamente inactivos en indiferenciados y oncocitomas. Mientras que Kovacs, una vez que descarta la producción de hormonas por el método de PAP, los denomina adenomas de células nulas (14). Algunos autores mencionan que los adenomas endocrinamente inactivos tienen más tendencia a invadir localmente (5).

En una serie de 343 adenomas de hipófisis estos autores reportaron una frecuencia de 16.5% de adenomas de células nulas. Esto indica que su ocurrencia no es rara.

En tinciones con H. y E. estos adenomas son cromóforos y algunos que son eosinófilos, con microscopía electrónica se comprueba un aumento en el número de mitocondrias, mismas que son la causa de la eosinofilia.

Con inmunohistoquímica estos adenomas, son negativos a todas las hormonas de la adenohipófisis, sin embargo en ocasiones hay positividad en algunas células a las subunidades alfa y beta de las hormonas glicoproteicas o a prolactina. La gran mayoría de las células no muestran tinción a ninguna hormona.

Por microscopía electrónica las células tienen forma poliédrica o alargada, de contornos irregulares con zónulas adherentes de variable longitud, el nucléolo es muy profundamente indentado. El número es poco aparente. El retículo endoplásmico rugoso, es pequeño y corto, con ribosomas sobre su membrana externa. El retículo endoplásmico liso no es muy aparente. El complejo de Golgi en general es pequeño en la mayoría de las células y está constituido por sáculos aplanados y gránulos secretores pequeños y escasos (14).

Las mitocondrias son pequeñas y redondas, con crestas transversas y matriz relativamente electrodensa. Otro hallazgo característico es la presencia de abundantes microtúbulos citoplasmáticos (14).

Estos microtúbulos son especialmente numerosos en la región de Golgi y en las prolongaciones citoplasmáticas. Los gránulos - secretores son esféricos, esparcidos en todo el citoplasma y miden entre 100-250 nm. de diámetro. El centro electrodenso, esta separado por un halo electrolúcido. Los lisosomas se observan en pocas células. No presentan microfilamentos (14).

La génesis de las células nulas en adenohipófisis no se conoce. Pueden ser progenitoras indiferenciadas de células de adenohipófisis maduras, ya sea células tronco "committed" o más primitivas, "uncommitted", en las cuáles no hay marcadores morfológicos específicos que las identifiquen debido a su inmadurez. O pueden ser células pluripotenciales. Alternativamente pueden derivar de células maduras de adenohipófisis, que como resultado de desdiferenciación tienen alterada su síntesis hormonal y los marcadores específicos para su identificación se han perdido. (14).

ADENOMAS PRODUCTORES DE SUBUNIDAD ALFA

La hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de la tiroides (HST), son las hormonas glicoproteicas elaboradas en la adenohipófisis humana y están -- constituidas por dos subunidades: Alfa y beta: La primera es -- específica a la especie y practicamente idéntica en las tres -- hormonas. La subunidad beta, confiere especificidad biológica a cada una de estas hormonas.

Los adenomas puramente secretores de subunidad alfa, se aceptan como una entidad clínica. Los niveles séricos altos se han de-- mostrado en pacientes con radioinmunoensayo. Esta elevación fue reportada por primera vez por Macfarlane en 1980 (13).

Alex M. Landolt propone una clasificación para los adenomas que no muestran signos clínicos de producción hormonal :

1.- Oncocitomas, negativos por inmunoperoxidasa a todas las hormonas de la adenohipófisis.

2.- Adenomas que producen pequeñas cantidades de hormonas normales, insuficientes para elevar los niveles sanguíneos y manifiestarse clínicamente.

3.- Adenomas que tienen características ultraestructurales de -- síntesis y liberación hormonal, la cuál no se identifica ni en sangre ni por PAP. Posiblemente estos adenomas producen fragmentos hormonales (subunidad alfa, beta, etc.) de las mismas hormonas producidas en la adenohipófisis, pero que no reaccionan con los anticuerpos convencionales usados. Otra posibilidad es que sean sustancias anormales las que se producen, o son hormonas todavía desconocidas.

A la última categoría pertenecen los adenomas clínicamente silenciosos, productores de subunidad alfa, identificados por inmunoperoxidasa (13). Por microscopía de luz muestran células -- isomorficas con citoplasma pálido y escasos septos de tejido -- fibroconjuntivo.

La inmunoreactividad se encuentra en grandes áreas de citoplasma (13)

Un hallazgo ultraestructural de estos adenomas, es la destrucción de sus gránulos secretores después de fijación directa - con osmio, los cuáles se conservan cuando son fijados con glutaraldehído-osmio.

Los gránulos son electrodensos y miden de 125 a 180 nm.

La ultraestructura de los adenomas productores de subunidad - alfa, corresponde a la de los adenomas indiferenciados y a los adenomas endócrinamente inactivos con signos de secreción descritos por Landolt en 1975. Estos adenomas no pueden ser - considerados verdaderamente indiferenciados, puesto que producen subunidad alfa.

El grupo de los adenomas puramente productores de subunidad - alfa, corresponden parcialmente a los tumores argirófilos, -- que además comprenden los adenomas productores de subunidad - beta de hormonas glicoproteicas (13) (40).

Ambas subunidades se han identificado en la adenohipófisis humana desde la 8a. y 9a. semana de gestación. Los niveles séricos y pituitarios de subunidad alfa son altos en la gestación temprana y disminuyen conforme crece el feto (4).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron los especímenes de 22 pacientes en forma prospectiva. Con edades que fluctuaban de 26 hasta 60 años, de ambos sexos.

Todos tenían sintomatología por adenoma de hipófisis desde 6 meses hasta 10 años de evolución. (ver gráficas 1 y 2, Tabla No. 1).

Se presentaron inicialmente a la consulta externa de endocrinología del C.M. "LA RAZA", del IMSS, donde algunos recibieron tratamiento médico. Posteriormente se derivaron a neurocirugía para ser intervenidos quirúrgicamente y realizarse resección del adenoma por vía transesfenoidal, en el periodo comprendido de marzo a julio de 1986.

Se recibió el espécimen en fresco, haciéndose impronta y tinción con H. y E. de las mismas. Se fijó una parte del tejido en formol al 10% para procesarse en forma habitual en bloques de parafina y tinción de H. y E. Otro fragmento del adenoma se fijó en glutaraldehído para microscopía electrónica por dos horas y un fragmento más se fijó en B_5 y formol al 40% (9/1), durante 3 horas y posteriormente en alcohol al 80% durante 3 horas, para tinción pentacromática.

Cinco casos se estudiaron con microscopía electrónica.

RELACION DE PACIENTES ESTUDIADOS.

TABLA No. I

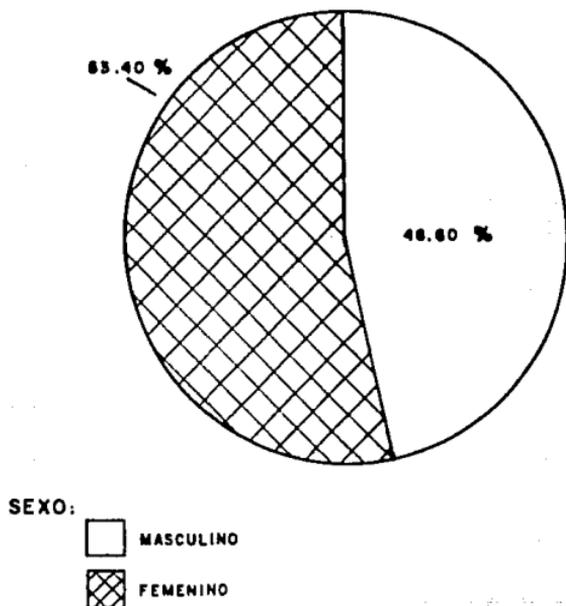
No.	EDAD	SEXO	TIEMPO DE EVOLUCION	CUADRO CLINICO	COMPRESIO QUIASMATICA	HORMONA S ELEVADA	MICRO ADENOMA	MACRO ADENOMA	NO PRO DUCTOR	TRATAMIE BROMOCRI
1	33	FEM	5 AÑOS	ACROMEGALIA		H de C.				
2	26	FEM	7 AÑOS	AMENORREA Y GALACTORREA		PROLACTINA				+
3	48	MASC	10 AÑOS	ACROMEGALIA		H de C.	+			+
4	28	MASC	6 MESES	PERDIDA DE AGUD VISUAL	+	H de C.			+	
5	30	FEM	9 MESES	AMENORREA GALACTORREA ACROMEGALIA		PROLACTINA		+		+
6	30	FEM	9 AÑOS	ACROMEGALIA GALACTORREA		H de C.	+			+
7	60	FEM	10 AÑOS	ACROMEGALIA	+	H de C.				
8	41	FEM	?	S. DE SILLA TURCA VACIA					+	
9	28	MASC				NIVELES BAJOS DE PROLACTINA		+		
10	36	MASC	?	ACROMEGALIA		H de C.				
11	32	FEM	18 MESES	ACROMEGALIA		H de C.				
12	35	FEM	5 AÑOS	AMENORREA GALACTORREA		PROLACTINA				

No.	EDAD	SEXO	TIEMPO DE EVOLUCION	CUADRO CLINICO	COMPRESION QUIASMATICA	HORMONA S. ELEVADA	MICRO ADENOMA	MACRO ADENOMA	NO PRO_ TRATAMIENTO DUCTOR BROMOCRIPTINA
13	29	MASC	9 AÑOS	ACROMEGALIA		H de C.			
14	47	FEM	?	S CUSHING		CORTISOL Y ACTH.			
15	45	MASC	8 AÑOS	ACROMEGALIA	+	ACTH y H.C.			
16	32	FEM	2 AÑOS	AMENORREA GALACTORREA		PROLACTINA			+
17	41	FEM	?	S. CUSHING		ACTH			+
18	33	FEM	2 AÑOS	AMENORREA GALACTORREA		PROLACTINA	+		+
19	44	FEM	?	AMENORREA GALACTORREA	+	PROLACTINA			+
20	33	FEM	2 AÑOS	AMENORREA GALACTORREA	+	PROLACTINA			
21	48	MASC						+	+
22	31	FEM				PROLACTINA			+

GRAFICA No. 1

PORCENTAJE DE PACIENTES POR SEXO OPERADOS DE ADENOMAS DE HIPOFISIS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMR.-IMSS. SERVICIO DE NEUROCI-
RUGIA.

MARZO-JULIO DE 1986



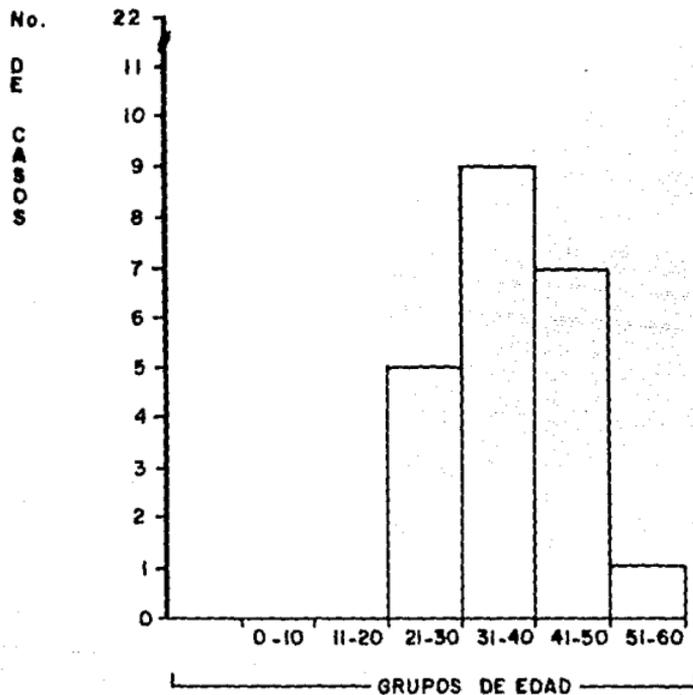
FUENTE:

22 PACIENTES ESTUDIADOS EN EL DEPTO. DE ANATOMIA
PATOLOGICA CMR.-IMSS.

GRAFICA No. 2

No. DE CASOS POR GRUPOS DE EDAD OPERADOS DE ADENOMAS DE HIPOFISIS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMR.-IMSS. SERVICIO DE NEUROCIRUGIA.

MARZO-JULIO DE 1986



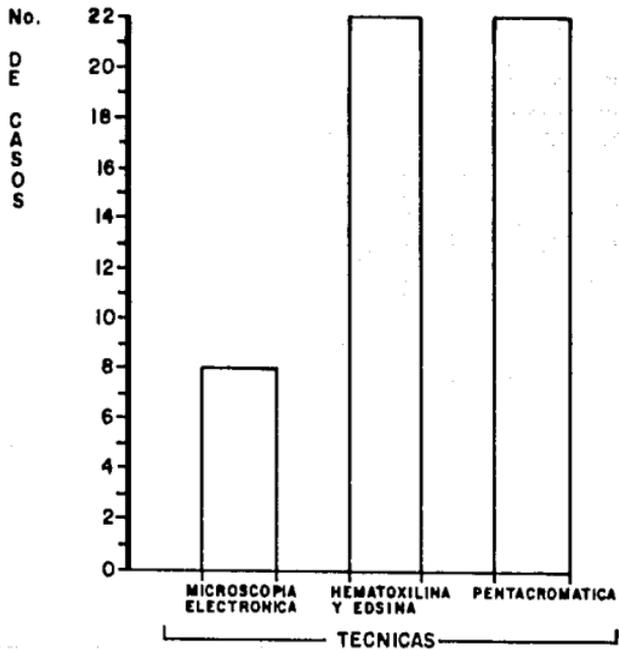
FUENTE:

82 CASOS ESTUDIADOS EN EL DEPTO. DE ANATOMIA
PATOLOGICA CMR.-IMSS.

GRAFICA No. 3

TECNICAS UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS OPERADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMR.-IMSS.

MARZO-JULIO DE 1986



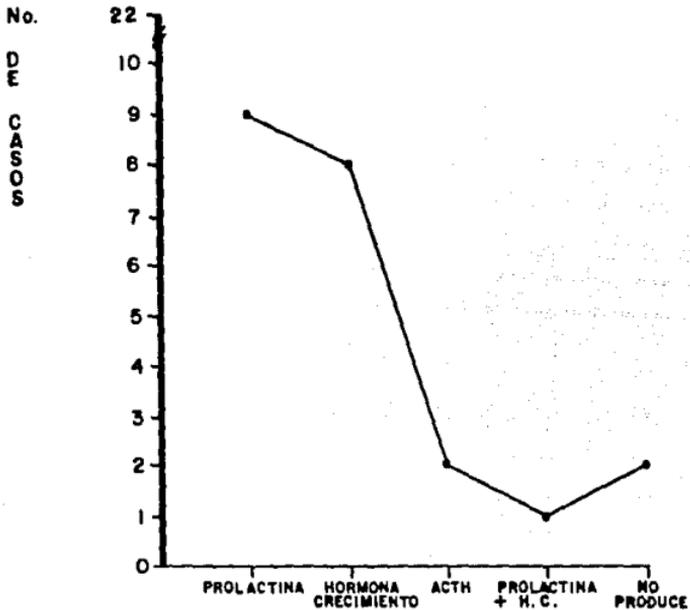
FUENTE:

22 CASOS ESTUDIADOS EN EL DEPTO. DE ANATOMIA PATOLOGICA CMR.-IMSS.

GRAFICA No. 4

HORMONAS SERICAS DETECTADAS EN LOS PACIENTES CON ADENOMAS DE HIPOFISIS POR MEDIO DEL RADIO INMUNOENSAYO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMR.- IMSS. SERVICIO DE NEUROCIROGIA Y ENDOCRINOLOGIA.

MARZO - JULIO DE 1986



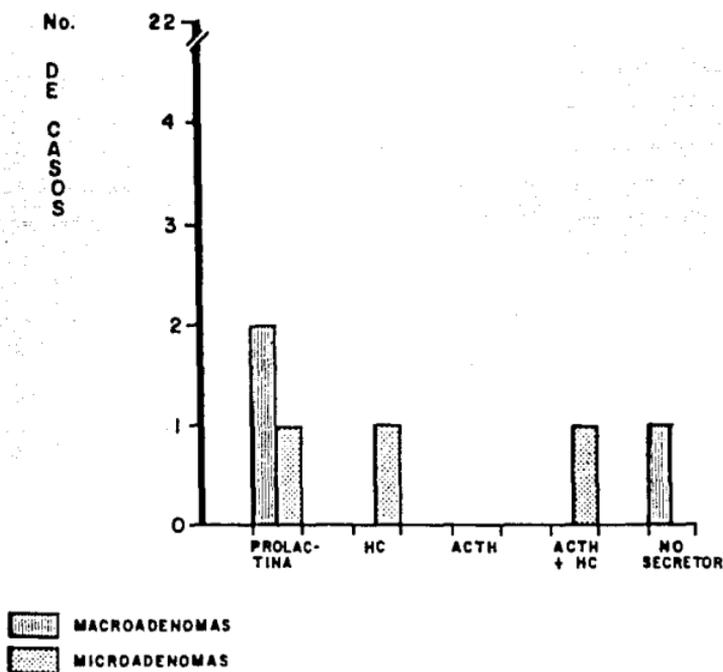
FUENTE:

22 CASOS ESTUDIADOS EN EL DEPTO. DE ANATOMIA PATOLOGICA CMR.- IMSS.

GRAFICA No. 5

CORRELACION DE MACRO Y MICROADENOMAS Y LA PRODUCCION DE HORMONAS SERICAS EN PACIENTES OPERADOS DE ADENOMAS DE HIPOFISIS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMR.-IMSS.

MARZO-JULIO DE 1986



FUENTE:

22 CASOS ESTUDIADOS POR LOS DEPTOS. DE ANATOMIA PATOLOGICA Y NEUROCIRODIA DEL CMR.-IMSS.

RESULTADOS EXPLICADOS Y CONCLUSIONES

- I.- En trece pacientes (59%) de los 22 que se hizo tinción policromática hubo correlación con la hormona sérica elevada. La tinción fue positiva en forma focal o difusa.
- II.- En 4 casos el material fué muy escaso para valorar la tinción policromática. En 5 casos no hubo correlación de dicha tinción con la hormona sérica elevada.
- III.- En los 5 casos estudiados con microscopía electrónica se comprueban los hallazgos ultraestructurales descritos como característicos para cada tipo de células, según la hormona que producen, además se correlacionaron con la tinción pentacromática.
- IV.- Se pudo comprobar que los adenomas acidófilos con H. y E. son los más granulares a nivel ultraestructural como ya se ha explicado.
- V.- En nuestro estudio también predominó la frecuencia del sexo femenino 53.40% (gráfica 1).
- VI.- La edad de presentación es mayor en la cuarta década. (Ver gráfica 2).
- VII.- Los adenomas productores de prolactina fueron los más frecuentes, seguidos por los productores de hormona de crecimiento. Lo anterior se correlaciona con lo publicado en la literatura (gráfica 4).
- VIII.- Se encontraron 3 macroadenomas y 3 microadenomas. El resto (16) eran de tamaño intermedio (gráfica 5).
- IX.- En el caso No. 7 se observó transformación oncocítica, lo cual se considera un signo de degeneración (ver figura 16).

SMS
201-995

TRATAMIENTO:

Por mucho tiempo el tratamiento médico de los adenomas de hipófisis ha sido a base de bromocriptina, tanto para los productores de prolactina como para los de hormona de crecimiento. El mecanismo de acción de esta droga es bloqueando la liberación de la hormona de la célula tumoral, pero no bloquea la síntesis (5). Por este motivo se encuentra dilatación del retículo endoplásmico rugoso en microscopía electrónica en los adenomas tratados con bromocriptina, lo cual es indicación de gran actividad en la producción hormonal.

Conociéndose el lento crecimiento de estas neoplasias (16), la mejoría clínica obtenida al bloquear la liberación hormonal es satisfactoria y suficiente como tratamiento, excepto en los adenomas que han invadido localmente, causando compresión del quiasma óptico y alteraciones en el campo visual. Para estos adenomas es necesaria la cirugía, así como para los que presentan síntomas de craneo-hipertensión.

Hay pacientes resistentes al tratamiento con bromocriptina y que a pesar de radioterapia y cirugía previa continúan con acromegalia activa. Para estos pacientes se reporta por Bauer en 1982 el beneficio obtenido al tratarlos con un octapéptido análogo de somatostatina de larga acción, SMS-201-995, que puede suprimir la hormona de crecimiento sérica de una manera prolongada, selectiva y prácticamente sin efectos colaterales indeseables y sin taquifilaxia (18).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bergland RM; Torack RM: An ultrastructural study of follicular cells in the human anterior pituitary. *Am J Pathol.* 57:273-297,1969.
- 2.- Lee BAP; Garnica CA: Método policrómico para la identificación de las diferentes estirpes celulares de la adenohipófisis humana y de rata. Tesis de Histo-tecnología. 1983.
- 3.- Attia MA: A modified tetracrome staining technique for the adenohipofisis or dogs,rats and rabbits *Arch toxicol.* 40:293-301, 1978.
- 4.- Asa SL; Kovacs K; Lazlo FA; Domokos I; Ezrin C: Human fetal adenohipophysis,histologic and immunocyto-chemical analysis. *Neuroendocrinology* 43:308-316, 1986.
- 5.- Challa VR; Marshall RB; Hopkins BM; Kelly DL Jr;- Civantos F: Pathobiologic study of pituitary tumors. *Human Pathology.* 16:873-884, 1985.
- 6.- Riedel M; Saeger W; Lüdecke DK: Gradin of pituitary adenomas in acromegaly. Comparison of light microscopical, immunocytochemical and clinical data. *Virchows Arch A.* 407: 83-95, 1985.
- 7.- Horvath E; Kovacs K; Killinger DW; Smyth HS; Weiss MH; Ezrin C: Mammosomatotroph cell adenoma of the human pituitary; A morphologic entity. *Virchows -- Arch A.* 398: 277-289, 1983.
- 8.- Halmi NS: Ocurrence of both growth hormone and prolactin immunoreactive material in the cells of human somatotropic pituitary adenomas containing mam-motrophic elements. *Virchows Arch Abt A* 398: 19-31, 1982.
- 9.- Martínez D; Barthe D: Heterogeneous pituitary adenomas. A lighth microscopic,immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch Abt A* - 394: 221-233, 1982.
- 10.- Trouillas J; Girod C; Lhéritier M; Claustrat B; Du-bois MP: Morphological and biochemical relationships in 31 human pituitary adenomas with acromegaly. *Virchows Arch Abt A.* 389: 127-142, 1980.
- 11.- Felix IA; Horvath E; Kovacs K: Massive crooke's hyalinization in corticotroph cell adenomas of the human pituitary. A histological immunocytological and electron microscopic study of three cases. *Acta -- neurochir* 58: 235-243, 1981.

- 12.- Höfler H; Denk H; Walter GF: Immunohistochemical demonstration of cytokeratins in endocrine cells of the human pituitary gland and in pituitary adenomas. *Virchows Arch A.* 404: 359-368, 1984.
- 13.- Landolt AM; Heitz PU: Alpha-subunit-producing pituitary adenomas. Immunocytochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch A.* 409:417-431, 1986.
- 14.- Kovacs K; Horvath E; Ryan N; Ezrin C: Null cell adenomas of the human pituitary. *Virchows Arch A.* 387:165-174, 1980.
- 15.- Schechter J: Ultrastructural changes in the capillary bed of human pituitary tumors. *Am J Pathol.* 67:109-120, 1972.
- 16.- Nagashima T; Murovic JA; Hoshino T; Wilson CB; DeArmon SJ: The proliferative potential of human pituitary tumors in situ. *J neurosurg.* 64: 588-593, 1986.
- 17.- Anniko M; Wersäll J: Morphological effects in pituitary tumours following radiotherapy. *Virchow's Arch A* 395: 45-58, 1982.
- 18.- Tolis G; Yotis A; Del Pozo E; Pitoullis S: Therapeutic efficacy of a somatostatin analogue (SMS-201-995) in active acromegaly. *J Neurosurg.* 65: 37-40, 1986.
- 19.- Rosai J: Tomores de hipófisis. *Patología quirúrgica-6a.ed.* Argentina, Edit Médica panamericana,1638-1646, 1983.
- 20.- Kovacs K; Horvath E; Pritzher KP: Pituitary growth-hormone cell adenoma with cytoplasmic tubular aggregates in the capillary endothelium. *Act Neuropathol.* 37: 77-82, 1977.
- 21.- Horvath E; Kovacs K: Ultrastructural classification of pituitary adenomas. *J Canad SciNeurol* 3: 9-21, -1976
- 22.- Horvath E; Kovacs K; Singer W, et al: Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: clinicopathologic analysis of 15 cases. *Cancer* 47: 761-771, 1981.
- 23.- Pullins DI; Chaila VR; Marshall RB, et al: ACTH producing pituitary adenoma in an infant with cysts of the kidneys and lungs. *Histopathology* 8: 157-160,-1984.
- 24.- Kovacs K; Ryan N; Horvath E, et al: Pituitary adenomas in old age. *J. Gerontol* 35: 16-22, 1980.

- 25.- Horvath E; Kovacs K; Killinger DW, et al: Silent corticotrophic adenomas of the human pituitary gland. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 98: 617-625, 1980.
- 26.- Cornenblum B; Sirek AM; Horvath E, et al: Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 857-863, 1976.
- 27.- Kovacs K; Horvath E; Killinger DW, et al: Growth hormone producing pituitary adenoma with giant secretory granules. *Acta Neuropathol* 46: 239-243, 1979.
- 28.- Krauseman AC; Bots GTAM; Lindeman J, et al: Use of immunohistochemical and morphologic methods for the identification of human growth hormone producing pituitary adenomas. *Cancer* 38: 1163-1173, 1976.
- 29.- Keye WR; Chang RJ; Wilson CB, et al: Prolactin-secreting pituitary adenomas. Frequency and diagnosis in amenorrhea-galactorrhea. *JAMA* 244: 1329-1332, 1980.
- 30.- Archer DF; Salazar H; Marson JC, et al: Prolactin-secreting pituitary adenomas: Serum and tissue prolactin levels with ultrastructural correlation. *Am J Obstet Gynecol* 137: 646-652, 1980.
- 31.- Klijn JGM; Lamberts SWJ; de Jong FH; Van Dongen KJ: Interrelationships: Between tumour, size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta endocr* 95: 287-297, 1980.
- 32.- Saeger W; Ludecke DK: Immunohistological findings in a collection of 319 pituitary adenomas. *Acta endocr* 102, suppl. 253: 104-106, 1983.
- 33.- Williams ED; Siebenmann RE; Sobin LH: Histological -- typing of endocrine tumors in: International histological classification of tumours. N° 23 World Health Organization, Genf.
- 34.- Gravioto H; Fuhaya T; Zimmerman EA; Keinberg DL; -- Flamm ES: Immunohistochemical and electron microscopic studies of functional and non functional pituitary adenomas including one TSH secreting tumor in a -- thyrotoxic patient. *Acta Neuropathol (Berl)* 53: 281-292, 1981.

- 35.- Capella C; Buffa R; Usellini L: Alpha and beta subunits of glycoprotein hormones in argyrophil pituitary tumors with small granule cells. Ultrastruct Pathol 4: 35-50, 1983.
- 36.- Guesdon JL; Ternynck T; Avrameas S: The use of avidin biotin interaction in immunoenzymatic techniques. J Histochem Cytochem 27: 1131-1139, 1979.
- 37.- Heitz PhU; Kaspar M; Klöppel G; Polak JM; Vaitukaitis JL: Glycoprotein hormone alpha-chain production by pancreatic endocrine tumors: A specific marker of malignancy. Immunocytochemical analysis of tumors of 155 patients. Cancer 51: 277-282, 1983.
- 38.- Klibansky A; Ridgway EC; Zervas NT: Pure alpha subunit secreting pituitary tumors. J Neurosurg 59: 585-589, 1983.

INDICE GENERAL

Reconocimientos	1
Hipótesis	2
Objetivos	3
Antecedentes científicos y clasificaciones	4
Adenomas productores de prolactina con microscopía electrónica	6
Adenomas acidófilos de células indiferenciadas o-estaminales y productores de hormona de crecimiento.	9
Microscopía Electrónica de adenomas productores de - hormona de crecimiento.	11
Tinción pentacromática de varios casos secretores de - hormona de crecimiento.	14
Adenomas productores de ACTH.	18
Microscopía electrónica de un adenoma productor de ACTH.	19
Tinción pentacromática de un adenoma productor de ACTH.	21
Adenomas productores de dos o más hormonas.	23
Oncocitomas de hipófisis.	25
Adenomas de células nuías .	26
Adenomas productores de sub-unidad alfa.	28
Material y método.	30
Tabla I. Relación de pacientes estudiados	31
Gráficas.	33
Resultados explicados y conclusiones	38
Tratamiento médico.	39
Bibliografía	40