

11213  
2

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**ANALISIS INMUNOHISTOQUIMICO DE LOS TUMORES  
HIPOFISARIOS FUNCIONANTES EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**

**ENDOCRINOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DRA. ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNANDEZ**

**MEXICO, D.F.**

**MARZO DE 1999**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

279272



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

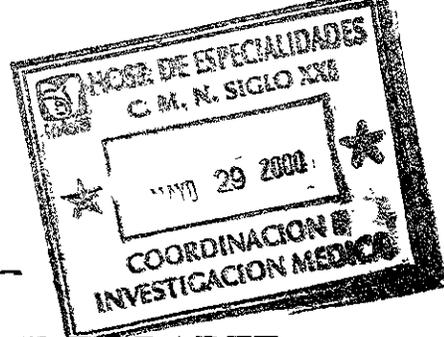


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE**

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. MOISES MERCADO ATRI**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
ENDOCRINOLOGIA. ASESOR DE TESIS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G".  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**DRA. LOURDES CABRERA MUÑOZ**

JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA  
COASESOR DE TESIS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G".  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

# **INDICE**

	<b>Pág.</b>
<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
a. Epidemiología	
b. Patogénesis	
c. Inmunohistoquímica	
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>III. JUSTIFICACION</b>	<b>13</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>V. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>14</b>
a. Selección de los pacientes	
b. Procedimiento	
<b>VI. CONSIDERACIONES ETICAS</b>	<b>18</b>
<b>VII. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>VIII. DISCUSION</b>	<b>19</b>
<b>IX. CONCLUSIONES</b>	<b>20</b>
<b>X. ANEXO 1</b>	<b>21</b>
<b>XI. TABLAS</b>	<b>22</b>
<b>XII. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>26</b>

## I. ANTECEDENTES

La glándula hipófisis es un sitio anatómico frecuente para la transformación neoplásica, ya que el 10 al 15% de los tumores intracraneanos se originan en ella (1,2,3). Su estructura comprende dos lóbulos, el anterior o adenohipófisis originado en el intestino primitivo y el posterior o neurohipófisis, que es de origen ectodérmico y representa una extensión del sistema nervioso central (4). Cada uno de estos lóbulos posee una ultraestructura y función diferentes. La adenohipófisis es un sitio de síntesis activa de hormonas, mientras que la neurohipófisis es el sitio de terminación de axones originados en núcleos hipotalámicos (1,4). Desde el punto de vista funcional, la hipófisis se relaciona con el hipotálamo gracias a una red capilar conocida como el sistema portal hipotálamo-hipofisario. Así, distintas señales provenientes del hipotálamo alcanzan células adenohipofisarias específicas donde las hormonas son sintetizadas y liberadas a la circulación general (2). La neurohipófisis por otro lado sólo sirve como un sitio de almacenamiento y liberación de neurohormonas sintetizadas en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina. Desde hace tiempo se han reconocidos distintos tipos celulares en la adenohipófisis. Los estudios más antiguos, realizados con tinciones de hematoxilina y eosina (HE), identificaban 3 tipos de células: las basófilas, las eosinófilas y las cromóforas (1,4). En general, las células productoras de adrenocorticotropina (ACTH) se conocen como corticotropos y se tiñen en forma basofílica; las productoras de hormona de crecimiento (GH) y de prolactina (PRL), conocidas como somatotropos y lactotropos, respectivamente se tiñen en forma eosinofílica; las células productoras de tirotropina (TSH) muestran una tinción variable en HE y se conocen como tirotropos (3,4). Finalmente, las células cromóforas incluyen tanto a los gonadotropos productores de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), como a aquellas células llamadas "nulas", que hipotéticamente no sintetizan, ni secretan hormona alguna (3). Como se verá mas adelante, el surgimiento de la inmunohistoquímica ha revolucionado el conocimiento de la estructura y función de la glándula hipófisis.

La expresión biológica de los tumores hipofisarios es muy variable tanto en su actividad hormonal como proliferativa. La primera usualmente es un reflejo de su citodiferenciación (3,5). La verdadera incidencia de estos tumores no se ha establecido con precisión. Sin embargo, el desarrollo de técnicas sofisticadas de imagen y métodos sensibles de medición, han hecho

que los diagnostiquemos con mayor frecuencia en las últimas dos décadas. En estudios de autopsia, se calcula que los tumores hipofisarios ocurren en aproximadamente 20% de la población general (1,2,5). En estos casos, se trata de tumores clínicamente y funcionalmente "silentes", que son hallados en forma incidental, que no predominan en ningún sexo y su frecuencia se incrementa con la edad. (1,3,5)

Los adenomas hipofisarios son neoplasias, cuya patogénesis está aún en debate. Existen dos teorías, la primera considera que el problema fundamental radica en la estimulación hormonal excesiva de la hipófisis por hormonas hipofisotrópicas hipotalámicas o por otros factores, que promueven la hiperplasia y proliferación celulares. La segunda teoría considera que el adenoma resulta de la expansión monoclonal de una célula causada por mutaciones somáticas (1,3).

Los tumores hipofisarios se clasifican por su tamaño, en microadenomas cuando son menores de 1 cm y macroadenomas cuando son mayores de 1 cm (3,4). Los macroadenomas pueden estar confinados a la silla turca o bien invadir los senos cavernosos o esfenoidal o extenderse hacia el quiasma óptico causando compresión del mismo y consecuentemente alteraciones en los campos visuales (5,6). Así mismo, el tumor mismo puede comprometer la función de la glándula causando distintos grados de hipopituitarismo, ya sea por compresión o por interferencia en la liberación de hormonas hipotalámicas a nivel del tallo hipofisario. Hardy y Besina clasifican los tumores hipofisarios de acuerdo a su tamaño y grado de invasividad (4-6).

Clínicamente los tumores hipofisarios se clasifican en funcionantes y no funcionantes (3,4,6). El tumor hipofisario funcionante más frecuente es el productor de PRL o prolactinoma que produce galactorrea y alteraciones menstruales en la mujer e hipogonadismo con impotencia en el hombre (7). Los tumores productores de GH son los que siguen en frecuencia, representan el 10 a 15% de los adenomas hipofisarios clínicamente diagnosticados y dan como resultado gigantismo cuando ocurren antes del cierre de las épifisis de crecimiento en niños y acromegalia cuando suceden en adultos (4,8). Los tumores productores de ACTH tienen como consecuencia hipercortisolismo por sobrestimulación de la corteza suprarrenal, lo que se conoce como enfermedad de Cushing (2,6). Los tumores funcionantes menos frecuentes son los productores de TSH, los cuales dan como resultado hipertiroidismo (5,6). Tan frecuentes como los tumores productores de PRL o quizás más, son los adenomas clínicamente no funcionantes (6). Se les llama clínicamente no funcionantes porque la mayoría no produce un síndrome hormonal específico (9). Sin embargo, con el advenimiento de la inmunohistoquímica se ha visto que gran parte de estos tumores producen

subunidades de gonadotropinas o fragmentos de ellas (3,9). Así, quedan solamente una minoría de tumores que verdaderamente no sintetizan ninguna hormona o fragmentos de hormonas (6,9)

El desarrollo de la clasificación inmunohistoquímica basado en la detección de antígenos tisulares constituidos por las mismas hormonas que los tumores sintetizan ha revolucionado no sólo el concepto fisiopatológico de los tumores hipofisarios sino que también su diagnóstico y tratamiento (1,9,10). Las hormonas humanas se reconocieron como sustancias antigénicas en otras especies, lo que permitió el desarrollo de antisueros altamente específicos contra las hormonas humanas de la adenohipófisis, capaces de precipitarse dentro de las células tumorales que contienen la hormona problema (1,10). Actualmente los adenomas hipofisarios se clasifican de acuerdo a su contenido hormonal (Tabla 1).

Tabla 1.

CLASIFICACION INMUNOHISTOQUIMICA DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS	
COMPONENTE MAYOR	OTRA REACTIVIDAD
<b>Familia GH-PRL-TSH</b>	<b>Pit- 1</b>
Adenomas de células de GH	$\alpha$ - Subunidad
Adenomas de células GH con cuerpos fibrosos	depósitos de queratina
Adenomas de células de GH y Prl (mamosomatotrofo)	$\alpha$ - Subunidad, ER
Adenomas de células productoras de Prl	ER
Adenoma de células Prl con reactividad para GH	ER
Adenomas de células TSH (subunidades $\alpha$ y $\beta$ )	?
Adenomas productores de GH, Prl y TSH	ER, ?TEF
<b>Familia ACTH</b>	
Adenomas productores de ACTH	Queratina
<b>Familia de gonadotropinas</b>	<b>SF-1, ER</b>
Adenomas de células FSH/ LH (subunidad $\alpha$ y $\beta$ )	

(continua tabla I)

### **Adenomas no clasificados**

Adenomas plurihormonales inusuales

Adenomas negativos a hormonas

---

Factor pituitario 1 (Pit-1), Receptor de estrógenos (ER), Factor 1 de esteroidogénesis (SF-1), Factor embrionario del Tirotrófico (TEF), Hormona del crecimiento (GH), Prolactina (PRL), Hormona estimulante de la tiroides (TSH), Hormona adrenocorticotropa (ACTH), Hormona folículo estimulante (FSH), Hormona luteinizante (LH).

Otros marcadores de diferenciación celular; los factores de transcripción que regulan la expresión hormonal y de queratinas, pueden ser usados para clasificar y subclasificar los adenomas hipofisarios por inmunohistoquímica, y en algunos se puede obviar la necesidad del examen ultraestructural. (1)

Biológicamente aún no se ha establecido si otras características, por ejemplo, los marcadores de proliferación celular, factor de crecimiento, expresión de receptores o productos de oncogenes proveerán la información necesaria para predecir el comportamiento biológico del tumor, su tasa de crecimiento, capacidad de invasión, recurrencia o metástasis, con el objetivo de modificar su tratamiento (1,7). Sin embargo la aplicación de los métodos de inmunohistoquímica para determinar la citogénesis y patogénesis aún se basa en la clasificación morfológica de los tumores hipofisarios (1,3).

La clasificación ultraestructural de los adenomas hipofisarios se basa en los hallazgos de microscopía electrónica. La aplicación de esta técnica combinada con la inmunolocalización de hormonas ha permitido que la correlación estructura-función se emplee en una clasificación morfológica, que reconoce características subcelulares específicas de somatotropos, mammosomatotropos, lactotropos, tirotrópicos, corticotropos y gonadotropos (1,3,5). En la mayoría de los tumores hipofisarios, la inmunolocalización de las hormonas logra estos objetivos. El examen cuidadoso con el microscopio electrónico permitió la subclasificación de los tumores productores de GH y prolactina, en dos tipos, los escasamente granulados y los densamente granulados (10). En un estudio donde se compararon las características clínicas y endocrinológicas, los hallazgos de neuroimágenes, resultados quirúrgicos e histológicos convencionales y que además incluyó la inmunohistoquímica observada con el microscopio electrónico de 31 adenomas hipofisarios productores de GH, 21 tumores se clasificaron como densa y escasamente granulados, estos últimos fueron más frecuentes en mujeres jóvenes y no existió correlación específica entre el cuadro clínico, la incidencia de diabetes mellitus secundaria (DM secundaria) o hipertensión

arterial (HTA) y el tipo del tumor, los estudios de neuroimagen y resultados quirúrgicos (10). Los adenomas escasamente granulados fueron con más frecuencia macroadenomas (adenomas mayores de 1 cm), con diferente grado de extensión e invasión tumoral, así como, una baja tasa de curación. La microscopía de luz demostró que los adenomas densamente granulados generalmente eran acidófilos e inmunopositivos para GH y prolactina (43%), subunidad  $\beta$  de TSH (26%) y subunidad  $\alpha$  de una hormona glucoproteica (87%), a diferencia de los escasamente granulados que casi todos fueron cromófobos y solo inmunopositivos para GH, sin encontrarse diferencia en los patrones de citoqueratina (10). Estos resultados sugieren que algunos pacientes acromegálicos tienen adenomas que además de producir GH, sintetizan otra o más hormonas; lo que puede determinar su comportamiento biológico y respuesta al tratamiento (11,12).

Existen pruebas dinámicas que nos ayudan a establecer diagnóstico del gonadotropinoma como la estimulación intravenosa con TRH que aumenta paradójicamente las concentraciones séricas de las gonadotropinas y/o sus subunidades, así como de la subunidad  $\alpha$  de TSH, con un incremento por lo menos del 20%, sobre la basal a los 30 minutos, de la subunidad  $\beta$  de LH y de FSH del 25% a los 45 y 180 minutos (13, 14) la combinación de los niveles basales y post- estimulación con TRH de las gonadotropinas intactas y sus subunidades permite establecer el diagnóstico de los gonadotropinomas en 50-75% de los casos tanto en mujeres como en hombres, pero no esta claro si estas subunidades se originan en los gonadotropos u otras líneas celulares, por lo que sus resultados no son aún confiables. (11) (13) (14).

El incremento en las concentraciones séricas de FSH, LH y subunidad  $\alpha$  esta presente solo en una minoría de los casos de adenomas no funcionantes, dificulta aún mas el diagnóstico diferencial de los gonadotropinomas (14).

Las descripciones anteriores de adenomas no funcionantes emplearon métodos de inmunohistoquímica relativamente insensibles y encontraron inmunorreactividad solo en 20% de los casos para LH y FSH, sin embargo actualmente el porcentaje se incrementó a 80 a 90% (13). Una correlación inmunohistoquímica y ultraestructural de 300 adenomas "no funcionantes" de células null y gonadotropinomas encontró algún grado de producción de hormonas glucoproteicas (LH, FSH y TSH) o subunidad  $\alpha$  o ambas en la mayoría de los adenomas de células nulas, aunque menos frecuentemente ambos tipos de tumores presentaron inmunorreactividad para las hormonas peptídicas (GH, Prl y ACTH), de ahí que los conceptos actuales de hormonalmente inactivos y monohormonal vs hormonalmente activos y plurihormonales necesiten ser revisados. (14)

En el caso de los tumores productores de GH, el fenotipo acromegaloide acompañado de pruebas diagnosticas nos ayuda a establecer el diagnóstico preoperatorio de la acromegalia (15,16). Entre las pruebas dinámicas se encuentran, la prueba de supresión de GH con una carga de glucosa, con muestreo basal, a los 30,60 y 90 minutos de glucosa y GH además de una determinación al minuto cero de IGF-I, en el caso de la GH la supresión normal es menor de 1 ng/ml o de preferencia indetectable (6,7,8). Otra prueba que se utiliza para diagnosticar acromegalia es la hipoglucemia inducida con insulina y de estimulación con TRH (2,8).

El diagnóstico de los tumores hipofisarios productores de ACTH también conocidos como enfermedad de Cushing tienen un cuadro clínico que se caracteriza por cara de luna llena, acné, giba dorsal, cojinetes de grasa supraclaviculares, obesidad central, estrias vinosas, hipotrofia muscular, así como, diabetes mellitus y/o hipertensión (17-19). El estudio bioquímico comprende, pruebas de escrutinio: cortisol libre en orina de 24 horas (normal < 100 mcg/ml por gramo de creatinina) en 2 determinaciones, prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (normal < 5 mcg/ml) (19,20). Entre las pruebas diagnósticas se encuentran, el ritmo del cortisol (muestras a las 8, 16 y 23 horas), prueba de supresión con 8 mgr de dexametasona (normal <68%) y ACTH sérica no suprimida (21,22). Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, se realizan estudios de neuroimagen (TAC y/o RMN de cráneo con foco en silla turca)(20,22).

Los tirotropinomas son tumores secretores de TSH, usualmente mayores de 1 centimetro; clínicamente se manifiestan por signos y síntomas de hipertiroidismo así como evidencia de compresión local por el tumor, las pruebas de función tiroidea se caracterizan por una TSH inapropiadamente normal o aumentada acompañada de T4 libre alta (23,24). Una prueba bioquímica que nos ayuda a establecer su diagnóstico es la estimulación de TSH con TRH cuyo resultado es negativo (24,25). Su tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal, aunque el tratamiento farmacológico se ha empleado para mejorar el cuadro clínico del paciente en el preoperatorio mediato (octreotide o bromocriptina) con resultados variables (23,25,26).

El diagnóstico con marcadores inmunohistoquímicos y cromogranina A, una proteína que se encuentra presente en los gránulos secretorios neuroendócrinos, es esencial en el caso de los gonadotropinomas (13,14). En un estudio se encontró que los adenomas productores de gonadotropinas tenían inmunotinción para ambas gonadotropinas o subunidades  $\alpha$  y cromogranina A, es decir, se demostró la existencia de adenomas productores de más de una hormona como en otros estudios anteriores, lo que sugiere la existencia de tumores plurihormonales (14,27).

En un estudio que analizo 30 tumores hipofisarios clínicamente no funcionantes, resecados a 14 hombres y 15 mujeres, presentaron inmunorreactividad a FSH y algunas también a LH en 13 de 15 tumores de hombres y 6 de 13 adenomas en mujeres. Por microscopía electrónica los gonadotropinomas en hombres tuvieron hallazgos similares a los encontrados en los adenomas de células nulas, caracterizados por organelos citoplásmicos pobre o moderadamente diferenciados. En las mujeres todos los tumores estaban bien diferenciados y las vesículas de sus complejos de Golgi dilatadas (complejos de Golgi en panal de abeja), por lo que se consideraron adenomas derivados de gonadotropos (28).

Otro estudio realizado en adenomas productores de gonadotropinas encontró solo tumores cromóforos, con algunas zonas acidófilas que correspondieron a cambios oncocíticos, sus resultados de inmunohistoquímica encontraron moderada a gran inmunorreactividad en el 59% de los casos para LH, para FSH del 56%, subunidad  $\alpha$  en el 41% y 4% para TSH. (14,28).

Las técnicas de inmunohistoquímica también se han utilizado como método diagnóstico en el caso de apoplejía hipofisaria, que se define como un síndrome clínico de inicio súbito caracterizado por cefalea, amaurosis, oftalmoplejía o alteración del estado mental, causada por una hemorragia o infarto de la glándula pituitaria. Un estudio realizado en casos de apoplejía hipofisaria se encontró inmunorreactividad para FSH, LH, en la mayoría de los casos y para ACTH y Prl en algunos. (29).

Recientemente se ha tratado de establecer correlaciones entre los métodos histológicos, citológicos y ultraestructurales en un estudio que incluyó 21 especímenes de macroadenomas pituitarios, resecados vía transesfenoidal, empleando la técnica del complejo peroxidasa avidina-biotina para demostrar la presencia las hormonas hipofisarias, encontrándose que los tumores acidófilos tenían menos celularidad al igual que los prolactinomas, predominando en todos los grupos el monomorfismo de células de tamaño moderado con abundante citoplasma (1,30). Ocasionalmente en los adenomas de células nulas y oncocitomas se encontraron células polares y elongadas con un citoplasma atenuado (3,14). En el caso de un tumor de células corticotrópicas densamente granuloso, su citología mostró un citoplasma que contenía agregados de vacuolas de múltiples tamaños y depósitos hialinos, mientras que los citoplasmas de células de tumores productores de GH escasamente granulados tenían un citoplasma pálido y los mixtos GH-PRL uno acidófilo (31). En cuanto a las características nucleares se observó que los adenomas GH densamente granulados tenían un núcleo regular a diferencia de los escasamente granulados que presentaban marcadas anomalías nucleares incluyendo su distorsión y desplazamiento hacia la periferia así

como anisocariosis (10,31). Pocas mitosis y nucleolos pequeños se observaron en las células productoras de PRL. La inmunohistoquímica de los adenomas hipofisarios funcionantes fue positiva, en los productores de GH para GH, el 50% también para PRL y pocos para la subunidad  $\alpha$  de una hormona glucoproteica (12,15,31). Los prolactinomas para la PRL y los productores de ACTH presentaron dos patrones, uno densamente granulado y el otro escasamente al igual que los productores de GH, pero con inmunorreactividad para ACTH (31). La mayoría de los adenomas de células nulas y oncocitomas fueron inmunopositivos para las subunidad  $\alpha$  y  $\beta$  de hormonas glucoproteicas y negativos para GH, PRL y ACTH (12,31). Las características descritas pueden significativamente contribuir al diagnóstico y evaluación de los adenomas pituitarios aunque hacen falta más estudios para correlacionar estos hallazgos (30,31).

La producción de 2 tipos de hormonas en los adenomas hipofisarios se ha confirmado no solo en los gonadotropinomas, ya que también se han descrito tumores pituitarios productores de GH y ACTH, cuya citogénesis es aún oscura (1,12). Sin embargo las combinaciones más frecuentes de hormonas son GH y Prl, o GH, Prl y subunidad  $\alpha$  de hormonas glucoproteicas y/o subunidad  $\beta$  de TSH o LH, FSH, y/o subunidad  $\alpha$ , otras combinaciones hormonales dentro de un tumor son extremadamente raras; en estos casos se debe establecer si el adenoma contiene dos tipos celulares diferentes cada uno capaz de sintetizar una hormona o solo un tipo que produce ambas lo que se puede establecer por medio de microscopía inmunoelectrónica (6,7,31).

Existe otro método diagnóstico para determinar el tipo de adenoma analizado, la citología transoperatoria que utiliza la técnica de H-E, clasificando los adenomas hipofisarios como acidófilos, basófilos y cromófobos, sin embargo su principal diagnóstico diferencial es el tejido hipofisario normal, por lo que su examen con el microscopio de luz debe ser cuidadoso observando las características del citoplasma, sus bordes, la presencia de vacuolas o cuerpos eosinófilos paranucleares, así como los cambios de moderada atipia celular, por ejemplo, la binucleación, la formación del nucleolo, la distribución de la cromatina etc (32).

El pleomorfismo nuclear de los adenomas pituitarios se ha tratado de correlacionar en otro estudio con los cambios citológicos, las características clínicas, evaluación endocrina y potencial de proliferación, con el objetivo de determinar la conducta biológica del adenoma hipofisario (1,10). Se examinaron 93 adenoma hipofisarios con diferentes técnicas diagnósticas, como citología e inmunohistoquímica con antisueros policlonales para FSH, LH, subunidad  $\alpha$  de TSH, prolactina, ACTH y GH y la tinción de inmunoperoxidasa para el anticuerpo monoclonal Ki-67 en secciones

congelados, encontrando pleomorfismo en el 71% de todos los tumores examinados y en casi todos atipias nucleares leves y correlación con su tipo de secreción hormonal, pero no con la conducta agresiva del tumor. (33,34). El tratamiento médico efectivo de los adenomas secretores de hormonas tiene nuevas opciones farmacológicas, por ejemplo, en los prolactinomas el uso de agonistas dopaminérgicos como: la bromocriptina, cabergolina (35,36), y no ergot como: la quinagolida ha desplazado a la cirugía como tratamiento de elección. (37,38) Así mismo el empleo de análogos de somatostatina (octreotide), se puede prescribir, en pacientes con diagnóstico de tumores productores primarios de GH y TSH (39,40,41); durante la espera del tratamiento de elección que es quirúrgico (42,43). En el caso de los gonadotropinomas, es necesario precisar el diagnóstico y su distinción de adenomas no funcionantes y de tumores no endocrinos de la región hipotálamo hipofisaria; como los craneofaringiomas y disgerminomas; ya que su tratamiento es diferente; en los gonadotropinomas es quirúrgico al igual que los productores primarios de ACTH (44,45).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta hace relativamente poco tiempo el diagnóstico histopatológico de los tumores hipofisarios se realizaba con la tinción de H-E, que los clasificaban en acidófilos, basófilos y cromófobos cuya correlación tanto clínica como bioquímica era imprecisa, ya que los tumores cromófobos se asociaban con los adenomas hipofisarios no funcionantes, los basófilos con los productores de ACTH y los acidófilos con aquellos que producían GH y/o PRL, sin embargo se encontró que muchos tumores clínicamente no funcionantes eran acidófilos y basófilos y viceversa muchos tumores cromófobos se asociaron a cuadros clínicos floridos de secreción hormonal, así mismo, se creía que los adenomas hipofisarios producían solo una hormona. Gracias a los estudios inmunohistoquímicos que utilizan anticuerpos mono o policlonales se demostró la presencia de hormonas dentro de las células de los adenomas hipofisarios. Luego los estudios de inmunohistoquímica realizados en tumores de células "nulas" o no funcionantes encontraron que realmente producían hormonas gonadotrópicas, subunidad  $\alpha$  de una hormona glucoproteica o/y la subunidad  $\beta$  de TSH.

Cuando los tumores hipofisarios funcionantes se sometieron a inmunotinción se demostró que algunos producían además de la hormona primaria: GH, PRL, ACTH, subunidad  $\alpha$  de una hormona glucoproteica y/o subunidad  $\beta$  de TSH

congelados, encontrando pleomorfismo en el 71% de todos los tumores examinados y en casi todos atipias nucleares leves y correlación con su tipo de secreción hormonal, pero no con la conducta agresiva del tumor. (33,34).

El tratamiento médico efectivo de los adenomas secretores de hormonas tiene nuevas opciones farmacológicas, por ejemplo, en los prolactinomas el uso de agonistas dopaminérgicos como: la bromocriptina, cabergolina (35,36), y no ergot como: la quinagolida ha desplazado a la cirugía como tratamiento de elección. (37,38) Así mismo el empleo de análogos de somatostatina (octreotide), se puede prescribir, en pacientes con diagnóstico de tumores productores primarios de GH y TSH (39,40,41); durante la espera del tratamiento de elección que es quirúrgico (42,43). En el caso de los gonadotropinomas, es necesario precisar el diagnóstico y su distinción de adenomas no funcionantes y de tumores no endocrinos de la región hipotálamo hipofisaria; como los craneofaringiomas y disgerminomas; ya que su tratamiento es diferente; en los gonadotropinomas es quirúrgico al igual que los productores primarios de ACTH (44,45).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta hace relativamente poco tiempo el diagnóstico histopatológico de los tumores hipofisarios se realizaba con la tinción de H-E, que los clasificaban en acidófilos, basófilos y cromófobos cuya correlación tanto clínica como bioquímica era imprecisa, ya que los tumores cromófobos se asociaban con los adenomas hipofisarios no funcionantes, los basófilos con los productores de ACTH y los acidófilos con aquellos que producían GH y/o PRL, sin embargo se encontró que muchos tumores clínicamente no funcionantes eran acidófilos y basófilos y viceversa muchos tumores cromófobos se asociaron a cuadros clínicos floridos de secreción hormonal, así mismo, se creía que los adenomas hipofisarios producían solo una hormona. Gracias a los estudios inmunohistoquímicos que utilizan anticuerpos mono o policlonales se demostró la presencia de hormonas dentro de las células de los adenomas hipofisarios. Luego los estudios de inmunohistoquímica realizados en tumores de células "nulas" o no funcionantes encontraron que realmente producían hormonas gonadotrópicas, subunidad  $\alpha$  de una hormona glucoproteica o/y la subunidad  $\beta$  de TSH.

Cuando los tumores hipofisarios funcionantes se sometieron a inmunotinción se demostró que algunos producían además de la hormona primaria: GH, PRL, ACTH, subunidad  $\alpha$  de una hormona glucoproteica y/o subunidad  $\beta$  de TSH

en diversas combinaciones; con menor frecuencia se encontró GH y ACTH en pacientes con cuadro clínico de acromegalia, así la naturaleza plurihormonal de algunos adenomas pituitarios se estableció; por el momento se desconoce si hay una diferencia en la conducta biológica entre los tumores productores de una sola hormona y aquellos que son plurihormonales.

De aquí, la necesidad de determinar los diferentes patrones de inmunotinción de los adenomas hipofisarios resecados en nuestra población, con el objetivo de conocer si son mono o plurihormonales y a largo plazo establecer si existe diferente respuesta al tratamiento entre ellos y de manera indirecta determinar el tipo de conducta biológica de los mismos.

### **III. JUSTIFICACION**

Los tumores hipofisarios tienen una incidencia aproximada en las diferentes series del 20% en la población general y son más frecuentes en la sexta y séptima décadas de la vida; aunque clínicamente los adenomas hipofisarios diagnosticados representan aproximadamente el 10% de los tumores intracraneales.

El tratamiento de elección de estas neoplasias exceptuando al prolactinoma es quirúrgico y su pronóstico a mediano y largo plazo depende de su estirpe celular básicamente, por lo que es imprescindible su conocimiento. Con las técnicas histológicas tradicionales los adenomas hipofisarios solo podían clasificarse burdamente como acidófilos, basófilos y cromófbos sin mucha correlación con los hallazgos clínicos de los pacientes. Sin embargo en las últimas dos décadas el empleo de técnicas de inmunohistoquímica ha revolucionado el conocimiento de tales tumoraciones, ya que se basa en la reacción antígeno-anticuerpo para determinar el tipo de hormona producido por el adenoma; lo que permitió el descubrimiento de tumores hipofisarios funcionantes capaces de producir una o más hormonas, después se trato de correlacionar si el comportamiento biológico de las neoplasias productoras de una hormona era diferente al de aquellas que producían más, aunque su expresión fenotípica fuera la misma, emitiéndose diferentes hipótesis para explicar estos hallazgos como lo son la producción de hormonas inmunorreactivas pero biológicamente inactivas.

La trascendencia del conocimiento de la naturaleza mono o plurihormonal de los adenomas hipofisarios en cuanto a su diferente comportamiento biológico se conocerá a largo plazo, por lo que es importante determinar el número y que tipo de hormonas que producen los adenomas hipofisarios funcionantes de nuestra población, con el objetivo de modificar a largo plazo y racionalmente

en diversas combinaciones; con menor frecuencia se encontró GH y ACTH en pacientes con cuadro clínico de acromegalia, así la naturaleza plurihormonal de algunos adenomas pituitarios se estableció; por el momento se desconoce si hay una diferencia en la conducta biológica entre los tumores productores de una sola hormona y aquellos que son plurihormonales.

De aquí, la necesidad de determinar los diferentes patrones de inmunotinción de los adenomas hipofisarios resecados en nuestra población, con el objetivo de conocer si son mono o plurihormonales y a largo plazo establecer si existe diferente respuesta al tratamiento entre ellos y de manera indirecta determinar el tipo de conducta biológica de los mismos.

### III. JUSTIFICACION

Los tumores hipofisarios tienen una incidencia aproximada en las diferentes series del 20% en la población general y son más frecuentes en la sexta y séptima décadas de la vida; aunque clínicamente los adenomas hipofisarios diagnosticados representan aproximadamente el 10% de los tumores intracraneales.

El tratamiento de elección de estas neoplasias exceptuando al prolactinoma es quirúrgico y su pronóstico a mediano y largo plazo depende de su estirpe celular básicamente, por lo que es imprescindible su conocimiento. Con las técnicas histológicas tradicionales los adenomas hipofisarios solo podían clasificarse burdamente como acidófilos, basófilos y cromóforos sin mucha correlación con los hallazgos clínicos de los pacientes. Sin embargo en las últimas dos décadas el empleo de técnicas de inmunohistoquímica ha revolucionado el conocimiento de tales tumoraciones, ya que se basa en la reacción antígeno-anticuerpo para determinar el tipo de hormona producido por el adenoma; lo que permitió el descubrimiento de tumores hipofisarios funcionantes capaces de producir una o más hormonas, después se trato de correlacionar si el comportamiento biológico de las neoplasias productoras de una hormona era diferente al de aquellas que producían más, aunque su expresión fenotípica fuera la misma, emitiéndose diferentes hipótesis para explicar estos hallazgos como lo son la producción de hormonas inmunorreactivas pero biológicamente inactivas.

La trascendencia del conocimiento de la naturaleza mono o plurihormonal de los adenomas hipofisarios en cuanto a su diferente comportamiento biológico se conocerá a largo plazo, por lo que es importante determinar el número y que tipo de hormonas que producen los adenomas hipofisarios funcionantes de nuestra población, con el objetivo de modificar a largo plazo y racionalmente

las conductas terapéuticas que se ofrecerán a estos y a futuros pacientes afectados por esta entidad nosológica.

## **IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica el tipo y número de hormonas producidas por adenomas hipofisarios funcionantes.

### **Objetivos particulares**

1.1 Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica el tipo y número de hormonas producidas por los adenomas hipofisarios funcionantes.

1.2 Determinar si en el estudio realizado se encuentran tumores hipofisarios funcionantes plurihormonales.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio es observacional, descriptivo, de casos, transversal, ambispectivo, con una población estudiada de 38 especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes resecados entre 1995 y 1998.

### **Criterios de selección.**

#### **1. Criterios de inclusión.**

Especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes incluidos en bloques de parafina entre los años 1995 y 1998.

#### **2. Criterios de exclusión.**

Especímenes de tumores intracraneales que no correspondan a adenomas pituitarios.

las conductas terapéuticas que se ofrecerán a estos y a futuros pacientes afectados por esta entidad nosológica.

## **IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica el tipo y número de hormonas producidas por adenomas hipofisarios funcionantes.

### **Objetivos particulares**

1.1 Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica el tipo y número de hormonas producidas por los adenomas hipofisarios funcionantes.

1.2 Determinar si en el estudio realizado se encuentran tumores hipofisarios funcionantes plurihormonales.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio es observacional, descriptivo, de casos, transversal, ambispectivo, con una población estudiada de 38 especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes resecados entre 1995 y 1998.

### **Criterios de selección.**

#### **1. Criterios de inclusión.**

Especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes incluidos en bloques de parafina entre los años 1995 y 1998.

#### **2. Criterios de exclusión.**

Especímenes de tumores intracraneales que no correspondan a adenomas pituitarios.

las conductas terapéuticas que se ofrecerán a estos y a futuros pacientes afectados por esta entidad nosológica.

## **IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica el tipo y número de hormonas producidas por adenomas hipofisarios funcionantes.

### **Objetivos particulares**

1.1 Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica el tipo y número de hormonas producidas por los adenomas hipofisarios funcionantes.

1.2 Determinar si en el estudio realizado se encuentran tumores hipofisarios funcionantes plurihormonales.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio es observacional, descriptivo, de casos, transversal, ambispectivo, con una población estudiada de 38 especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes resecados entre 1995 y 1998.

### **Criterios de selección.**

#### **1. Criterios de inclusión.**

Especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes incluidos en bloques de parafina entre los años 1995 y 1998.

#### **2. Criterios de exclusión.**

Especímenes de tumores intracraneales que no correspondan a adenomas pituitarios.

Especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes incluidos en bloques de parafina antes de 1995.

Especímenes de tumores hipofisarios no funcionantes.

### **3. Criterios de eliminación.**

Especímenes de adenomas hipofisarios funcionantes incluidos en parafina cuya cantidad de tejido sea insuficiente para la realización de la técnica de inmunohistoquímica.

#### **Variable independiente.**

Técnica de inmunohistoquímica.

##### **a. Definición conceptual.**

Es un método de tinción que permite identificar la o las hormonas producidas por el adenoma hipofisario funcionante.

##### **b. Definición operativa.**

Se realizó la técnica de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales, para identificar la o las hormonas sintetizadas en los adenoma hipofisarios funcionantes.

#### **Variable dependiente.**

Hormonas secretadas in situ en el adenoma hipofisario e identificadas con inmunohistoquímica ( GH, PRL, ACTH, FSH, LH y TSH ).

##### **a. Definición conceptual.**

La técnica en inmunohistoquímica se basa en el principio de la reacción antígeno-anticuerpo, utilizando anticuerpos

monoclonales que se unirán a aquellas células del tejido que sintetizaron la hormona blanco.

### **b. Definición operativa.**

La técnica de inmunohistoquímica se realizó mediante un estuche inmunoenzimático con anticuerpos monoclonales anti-FSH, GH, ACTH y Prl (Dako, Santa Barbara, CA) en tejidos de adenomas hipofisarios incluidos en parafina, después de observaron con el microscopio de luz.

### **Variable de confusión.**

Presencia o ausencia intracitoplasmática de la hormona blanco detectada por inmunohistoquímica.

### **a. Definición conceptual.**

Identificación con inmunohistoquímica de hormonas en el tejido del adenoma hipofisario funcionante.

### **b. Definición operativa.**

La técnica de inmunohistoquímica realizada con anticuerpo monoclonales identificó la presencia o ausencia de distintas hormonas en el adenoma hipofisario funcionante.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se identificaron 55 bloques de parafina que correspondieron a tejido de adenomas hipofisarios funcionantes, se les realizaron 6 cortes de 5µ con el micrótopo, se fijaron en los portaobjetos y se realizó la técnica de inmunohistoquímica con un equipo DAKO PAPA KITTM System utilizando el concepto de la técnica de Sternberger, que es una modificación de la técnica básica de inmunoperoxidasa, que conjuga el complejo peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) con anticuerpos conjugados.

La técnica se realizó de la siguiente manera:

1. Aplicar suficientes gotas incoloras del bote 1 (peróxido de hidrogeno al 3%), hasta cubrir enteramente el espécimen, cuidando de no tocar los tejidos con la punta del bote para evitar su contaminación, incubar 5 minutos a temperatura ambiente. Luego lavar con agua destilada y la solución buffer Tris durante 5 minutos, limpiar deslizando el liquido del portaobjetos.
2. Aplicar suficientes gotas azules del bote 2 (bloqueador sérico) hasta cubrir el espécimen e incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente, luego eliminar el exceso de suero tanto como sea posible, para no diluir el siguiente reactivo, deslizando el líquido del portaobjetos.
3. Se dividirán las laminillas en diferentes grupos de acuerdo al antígeno que se desee identificar (FSH, GH, ACTH y Prl ) y aplicar suficientes gotas verdes, del bote 3 apropiado (anticuerpo primario o agente del control negativo), cubrir el portaobjetos e incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Lavar con la solución buffer Tris en dos ocasiones por un periodo de 5 a 20 minutos a temperatura ambiente y eliminar el exceso de liquido deslizando el portaobjetos.
4. Aplicar suficientes gotas amarillas del bote 4 (vehículo del anticuerpo) hasta cubrir el espécimen e incubar 20 minutos a temperatura ambiente, lavar cuidadosamente con solución buffer Tris por un periodo de 5 a 20 minutos.
5. Aplicar suficientes gotas rojas del bote 5 peroxidasa-anti-peroxidasa (PAP) hasta cubrir el espécimen e incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Lavar cuidadosamente con solución buffer Tris por un periodo de 5 a 20 minutos.
6. Preparar un substrato mixto; aplicando suficiente liquido del bote 7 (buffer), dentro de un tubo de prueba graduado, cada 2 ml. Por cada 2 ml de solución buffer agregar 1 gota del bote 6 amino-etilcarbazola (EAC) mezclar e inmediatamente agregar 1 gota del bote 8 (peróxido de hidrogeno) y volver a mezclar, aplicar al espécimen suficiente liquido de la mezcla e incubar durante 30 a 40 min. Lavar cuidadosamente con agua destilada el portaobjetos.
7. Realizar el contraste con la técnica común de hematoxilina-eosina.
8. Se validó la técnica con controles positivos en todos los casos.

Finalmente las laminillas procesadas se observaron al microscopio de luz y se emitió el diagnóstico definitivo.

## **VI. CONSIDERACIONES ETICAS**

El protocolo se sometió a la consideración del Comité de Investigación Local y se realizó, de acuerdo a las normas de la Ley General de Salud de la República Mexicana, y la Declaración de Helsinki (1964) enmendada en 1989.

Debido a que la técnica de tinción con inmunohistoquímica no implicó riesgo para el paciente, ya que se efectuó en el tejido del adenoma hipofisario resecaado, no fue necesario su consentimiento informado.

## **PLAN DE ANALISIS**

Se recolectaron los resultados y se esquematizaron en tablas y gráficas de barras. No se requirió análisis estadístico por que es un estudio descriptivo.

Finalmente las laminillas procesadas se observaron al microscopio de luz y se emitió el diagnóstico definitivo.

## **VI. CONSIDERACIONES ETICAS**

El protocolo se sometió a la consideración del Comité de Investigación Local y se realizó, de acuerdo a las normas de la Ley General de Salud de la República Mexicana, y la Declaración de Helsinki (1964) enmendada en 1989.

Debido a que la técnica de tinción con inmunohistoquímica no implicó riesgo para el paciente, ya que se efectuó en el tejido del adenoma hipofisario resecaado, no fue necesario su consentimiento informado.

## **PLAN DE ANALISIS**

Se recolectaron los resultados y se esquematizaron en tablas y gráficas de barras. No se requirió análisis estadístico por que es un estudio descriptivo.

## RESULTADOS

Se procesaron un total de 38 tumores hipofisarios funcionantes, de los cuales 24 (63.1%) fueron productores de GH, 13 (34.2%) productores de ACTH primariamente y un tumor productor de TSH (2.7%) (Gráfica 1).

De los tumores productores de GH, ninguno fue monohormonal, 10 (40.6%) produjeron tanto GH como PRL y el resto 14 (58.4%) fueron inmunorreactivos para 3 o incluso hasta 5 hormonas (12.5%) entre las cuales se encontraron FSH, LH, ACTH y/o TSH (Gráfica 2).

De los tumores primarios productores de ACTH 13 (34.2%), 7 (53.4%) tuvieron inmunorreactividad para ACTH, 3 (24.6%) para PRL y ACTH y solo en 2 (15.4%) se encontró inmunotinción para ACTH, PRL, GH, y/o FSH (Gráfica 3).

Finalmente el tumor productor de TSH (2.7%) presentó inmunorreactividad TSH  $\beta$ , GH, LH  $\beta$  y FSH  $\beta$  y negativo para PRL y ACTH. (Gráfica 4).

## VIII. DISCUSION

La glándula hipófisis es un sitio anatómico frecuente para la transformación neoplásica, ya que el 10 al 15% de los tumores intracraneanos se originan en ella (1,2,3). En estudios de autopsia el hallazgo de adenomas es aún más común, hasta un 20% de la población general (4,6). La clasificación histopatológica de los adenomas hipofisarios se ha modificado a través del tiempo; en un principio, con la técnica de tinción con H-E se dividieron en eosinófilos que clínicamente se correlacionaron con los productores de ACTH, basófilos con los productores de GH y PRL, los cromófobos, sin ninguna afinidad tintorial que se consideraron no funcionantes y finalmente los productores de TSH cuya tinción era variable (1,4,6). Sin embargo, la correlación clínico-patológica al paso del tiempo fue muy pobre (1,6). Gracias al desarrollo de la inmunohistoquímica, el conocimiento de los adenomas hipofisarios se revolucionó, ya que se identificó el contenido hormonal de las células tumorales con la utilización de anticuerpos mono o policlonales vs la hormona blanco (1,10). Se identificaron tumores productores de PRL, GH, ACTH, TSH y un nuevo tipo, los gonadotropinomas que sintetizan gonadotropinas (FSH y/o LH), subunidades o fragmentos de las mismas (1,10,30). En nuestro estudio se encontró un predominio en los tumores funcionantes; de los productores primarios de GH (63.1%), seguidos

## RESULTADOS

Se procesaron un total de 38 tumores hipofisarios funcionantes, de los cuales 24 (63.1%) fueron productores de GH, 13 (34.2%) productores de ACTH primariamente y un tumor productor de TSH (2.7%) (Gráfica 1).

De los tumores productores de GH, ninguno fue monohormonal, 10 (40.6%) produjeron tanto GH como PRL y el resto 14 (58.4%) fueron inmunorreactivos para 3 o incluso hasta 5 hormonas (12.5%) entre las cuales se encontraron FSH, LH, ACTH y/o TSH (Gráfica 2).

De los tumores primarios productores de ACTH 13 (34.2%), 7 (53.4%) tuvieron inmunorreactividad para ACTH, 3 (24.6%) para PRL y ACTH y solo en 2 (15.4%) se encontró inmunotinción para ACTH, PRL, GH, y/o FSH (Gráfica 3).

Finalmente el tumor productor de TSH (2.7%) presentó inmunorreactividad TSH  $\beta$ , GH, LH  $\beta$  y FSH  $\beta$  y negativo para PRL y ACTH. (Gráfica 4).

## VIII. DISCUSION

La glándula hipófisis es un sitio anatómico frecuente para la transformación neoplásica, ya que el 10 al 15% de los tumores intracraneanos se originan en ella (1,2,3). En estudios de autopsia el hallazgo de adenomas es aún más común, hasta un 20% de la población general (4,6). La clasificación histopatológica de los adenomas hipofisarios se ha modificado a través del tiempo; en un principio, con la técnica de tinción con H-E se dividieron en eosinófilos que clínicamente se correlacionaron con los productores de ACTH, basófilos con los productores de GH y PRL, los cromófobos, sin ninguna afinidad tintorial que se consideraron no funcionantes y finalmente los productores de TSH cuya tinción era variable (1,4,6). Sin embargo, la correlación clínico-patológica al paso del tiempo fue muy pobre (1,6). Gracias al desarrollo de la inmunohistoquímica, el conocimiento de los adenomas hipofisarios se revolucionó, ya que se identificó el contenido hormonal de las células tumorales con la utilización de anticuerpos mono o policlonales vs la hormona blanco (1,10). Se identificaron tumores productores de PRL, GH, ACTH, TSH y un nuevo tipo, los gonadotropinomas que sintetizan gonadotropinas (FSH y/o LH), subunidades o fragmentos de las mismas (1,10,30). En nuestro estudio se encontró un predominio en los tumores funcionantes; de los productores primarios de GH (63.1%), seguidos

de los productores de ACTH (34.2%) y solo un caso de un tumor productor de TSH (2.7%), lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (1,10,30).

Un gran porcentaje de los tumores hipofisarios funcionantes produjeron más de una hormona. En el caso de los productores de GH el 100%, en los productores de ACTH el 46.6%, hallazgo similar en otros estudios (1,10). La PRL fue la hormona con mayor frecuencia asociada, en 100% de los tumores inmunorreactivos para GH, en 40% de los inmunopositivos para ACTH. En cuanto al único tumor productor primario de TSH se encontró que fue positivo para la cadena  $\beta$  de las hormonas TSH, FSH y LH como está descrito en la literatura (23,24,25).

Finalmente son pocos los tumores que producen solo una hormona, que en nuestro estudio fueron los productores primarios de ACTH (53.4%), que clínicamente se manifestaron como síndrome de Cushing (31).

## **IX. CONCLUSIONES**

1. El tumor funcionante más frecuente fue el productor de GH, que en todos los casos también produjo PRL, seguido del productor de ACTH.
2. La hormona secundaria más común sintetizada fue la PRL, en el 58.4% de los productores primarios de GH y en el 24.6% de los de ACTH.
3. Los tumores productores de ACTH fueron monohormonales en un 53.4% de los casos.
4. Aunque solo se encontró un caso de un adenoma productor de TSH, este fue inmunorreactivo para las cadenas  $\beta$  de TSH y gonadotropinas.
5. Un gran porcentaje de los adenomas funcionantes fue bi ó plurihormonal.

de los productores de ACTH (34.2%) y solo un caso de un tumor productor de TSH (2.7%), lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (1,10,30).

Un gran porcentaje de los tumores hipofisarios funcionantes produjeron más de una hormona. En el caso de los productores de GH el 100%, en los productores de ACTH el 46.6%, hallazgo similar en otros estudios (1,10). La PRL fue la hormona con mayor frecuencia asociada, en 100% de los tumores inmunorreactivos para GH, en 40% de los inmunopositivos para ACTH. En cuanto al único tumor productor primario de TSH se encontró que fue positivo para la cadena  $\beta$  de las hormonas TSH, FSH y LH como está descrito en la literatura (23,24,25).

Finalmente son pocos los tumores que producen solo una hormona, que en nuestro estudio fueron los productores primarios de ACTH (53.4%), que clínicamente se manifestaron como síndrome de Cushing (31).

## **IX. CONCLUSIONES**

1. El tumor funcionante más frecuente fue el productor de GH, que en todos los casos también produjo PRL, seguido del productor de ACTH.
2. La hormona secundaria más común sintetizada fue la PRL, en el 58.4% de los productores primarios de GH y en el 24.6% de los de ACTH.
3. Los tumores productores de ACTH fueron monohormonales en un 53.4% de los casos.
4. Aunque solo se encontró un caso de un adenoma productor de TSH, este fue inmunorreactivo para las cadenas  $\beta$  de TSH y gonadotropinas.
5. Un gran porcentaje de los adenomas funcionantes fue bi ó plurihormonal.

## **X. ANEXO 1**

### **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE

CEDULA

FOLIO

DIAGNOSTICO

HORMONA

TUMOR

HIPOFISIS

GH

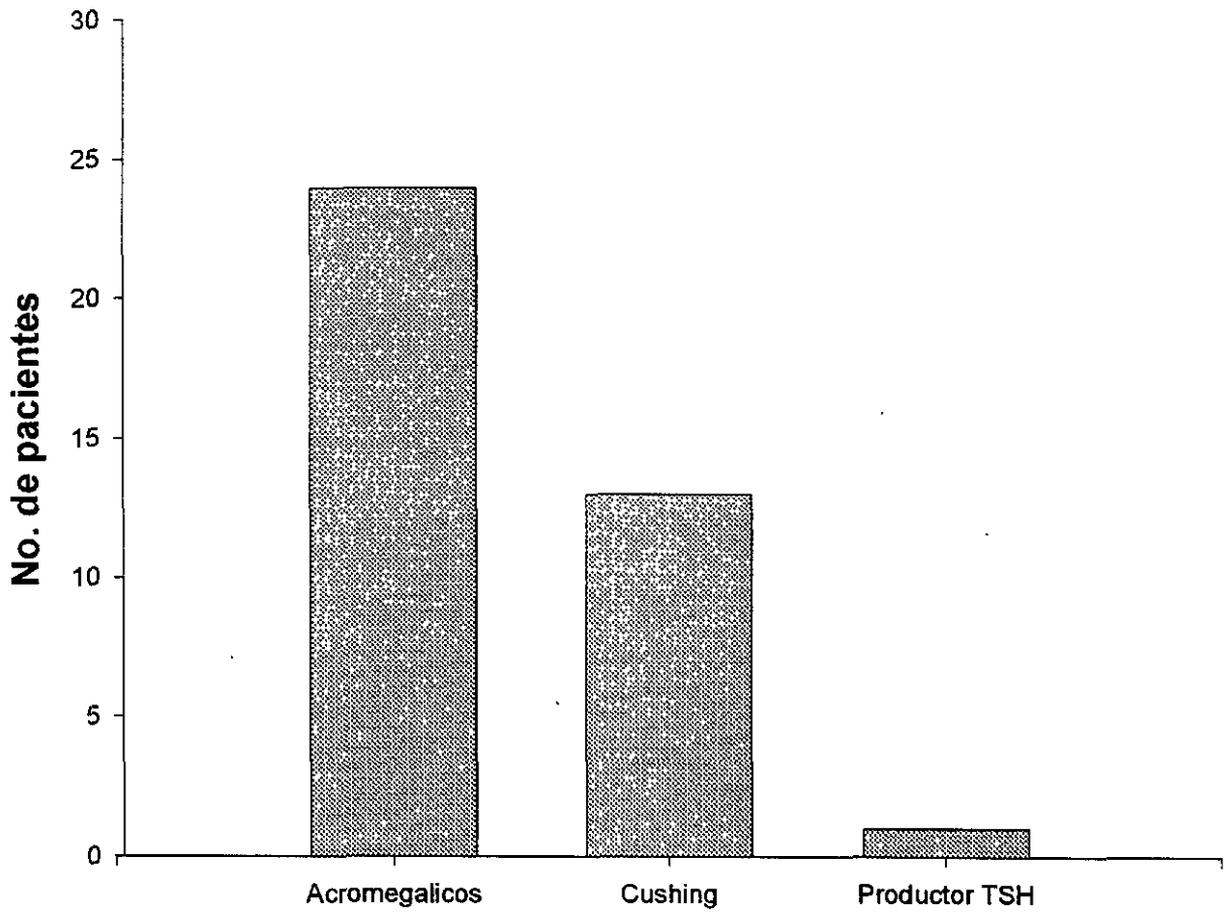
PRL

ACTH

FSH

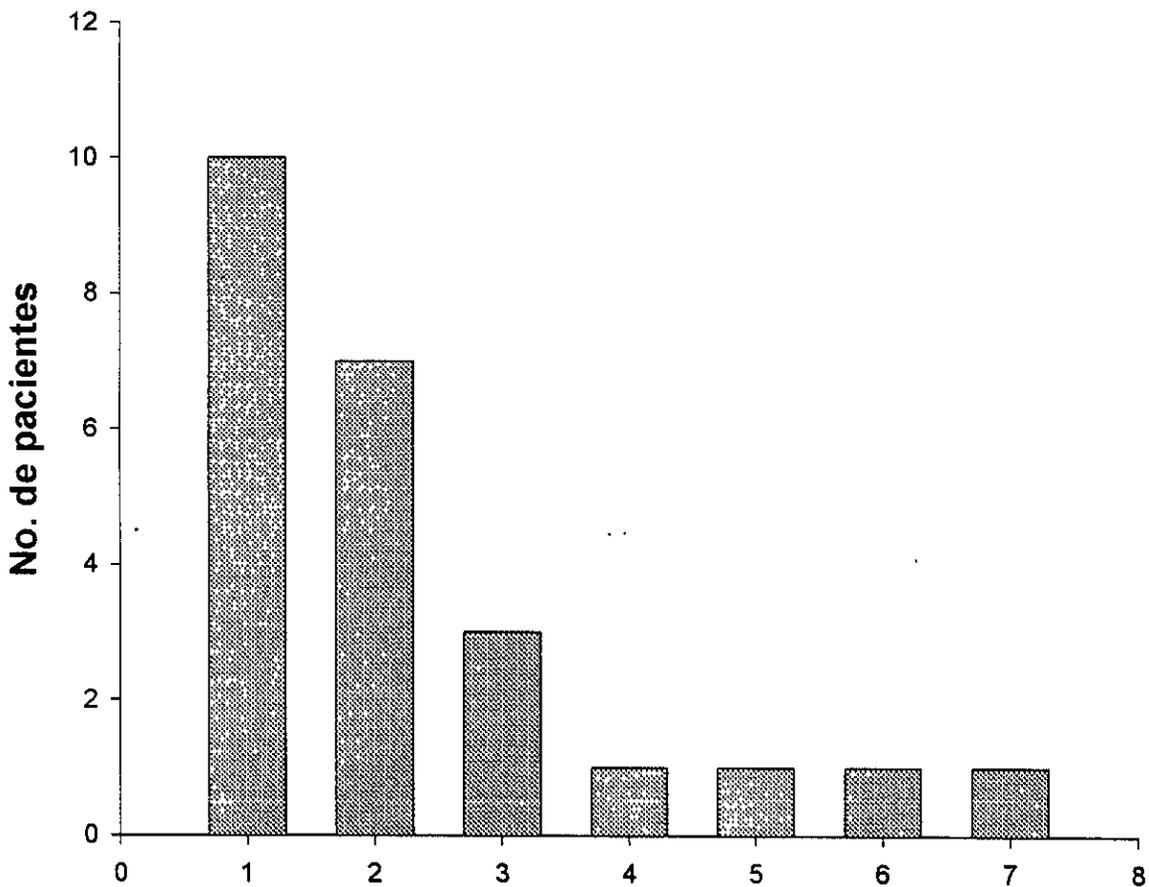
# Gráfica 1 (n=38)

## TOTAL DE TUMORES HIPOFISARIOS



**Gráfica 2 (n=24)**

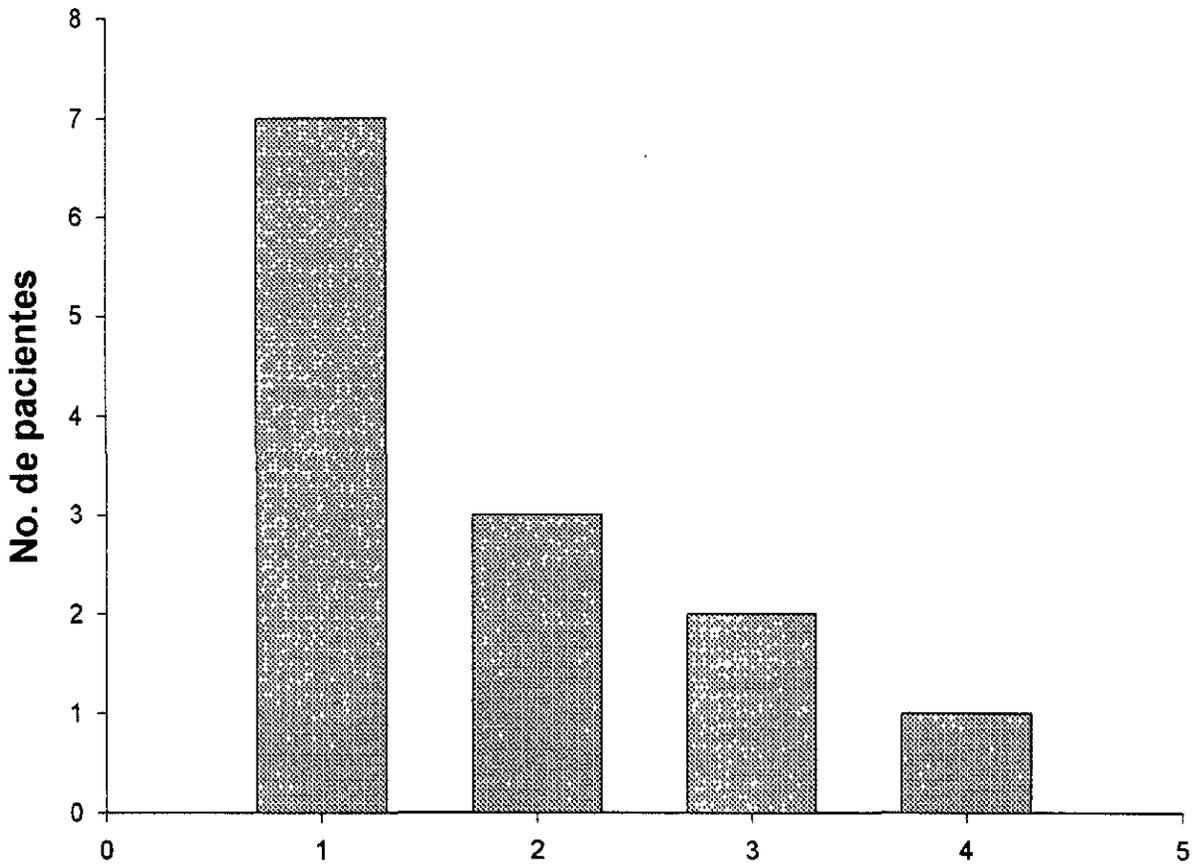
**DISTRIBUCION DE LOS TUMORES PRODUCTORES DE GH**



**TUMORES PRODUCTORES DE:**

- 1 GH y PRL
- 2 GH, PRL y ACTH
- 3 GH, PRL, TSH, FSH y LH
- 4 GH, PRL y FSH
- 5 GH, PRL, ACTH, TSH, y FSH
- 6 GH, PRL, TSH Y LH
- 7 GH, PRL, ACTH y FSH

**Gráfica. 3 (n=13)**  
**DISTRIBUCION DE LOS TUMORES PRODUCTORES DE ACTH**



**TUMORES PRODUCTORES DE:**

**1 ACTH**

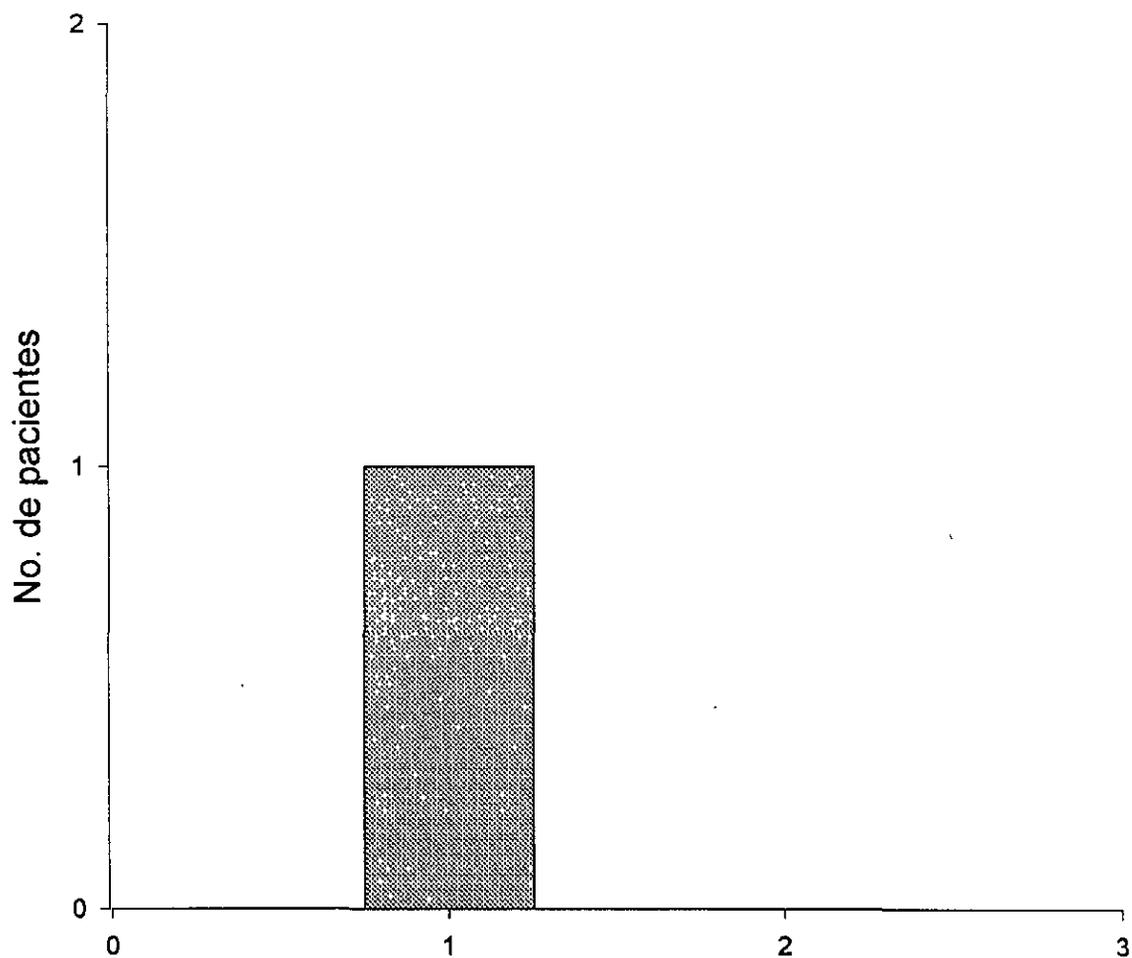
**2 ACTH y PRL**

**3 ACTH, PRL y GH**

**4 ACTH, PRL, GH y FSH**

Gráfica. 4 (n=1)

## Tumor productor de TSH



**TUMOR PRODUCTOR DE:**

**1 TSH  $\beta$ , FSH  $\beta$ , LH  $\beta$  y GH.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Asa LS, Shereen E. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rew* 1998; 19:798- 827.
2. Mazzaferri LE, Samaan AN. *Endocrine Tumors*. Blackwell Scientific Publications Oxford London Edinburg 1993; 113- 123.
3. Jameson JL, Kay WH. Glycoprotein Hormone-Producing Pituitary Tumors. *Advances in Endocrinology and Metabolism* 1991; 2:125-145.
4. Becker LK. *Principles and Practice on Endocrinology and Metabolismo*. J.B. Lippincott Company Philadelphia 1990; 109-113.
5. Molitch EM. Pituitary Incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:725-740.
6. Melmed S. *The Pituitary*. First Edition. Blackwell Science 1995; 413-575.
7. Bardin CW. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism Sixth Edition* A Times Mirror Company Mosby 1997;35-65.
8. Shereen E. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:703-723.
9. Klibanski A. Nonsecreting Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16:793-803.
10. Yamada S, Tadashi S, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, Takada K: Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas. Correlations between Clinical Characteristics and Morphology. *Neurosurgery* 1993; 33:20- 27.
11. Daneshdoost L, Gennarelli AT, Hildegard MB, Savino JP, Sergott CR, Bosley MT, Snyder JP. Reconognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med* 1991; 28:589- 594.
12. Laws RE Jr, Scheithauer WB, Carpenter RN, Randal VR, Abboud FC. The pathogenesis of acromegaly. *J. Neurosurg* 1985; 63:35-38.
13. Snyder JP. Extensive personal experience: gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1059-1061.
14. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Hoekstra R, De Herder WW, Lamberts SWJ. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins,  $\alpha$ -subunit, and chromogranin- A and their response to thyrotropin- releasin hormone in clinically nonfuncioning,  $\alpha$ -subunit-secreting, and gonadotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:784-789.
15. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 5:966-977.

16. Masashi M, Tamaki N, Kokunai T, Imai Y: Intracellular Pituitary Gangliocyto-Adenoma Presenting with Acromegaly: Case Report. *Neurosurgery* 1997; 40:611-15.
17. Yanovski AJ, MD, Cutler GB Jr. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:487-509.
18. Orth ND. Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791-802.
19. Meier AC, Biller MKB. Clinical and Biochemical Evaluation of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:741-62.
20. Meikle AW. A Diagnostic Approach to Cushing's Syndrome. *The Endocrinologist* 1993; 3:311-319.
21. Flack RM, Oldfield EH, Cutler GE Jr, Zweig HM, Malley DJ, Chrousos PG, Nieman LK. Urine Free Cortisol in the High-Dose Dexametasonone Suppression Test for the Differential Diagnosis of the Cushing Syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116:211-17.
22. Findling WJ, Dopman LJ. Biochemical and Radiologic Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:511-37.
23. Zuñiga S, Mendoza V, Felix EI, Zárate A, Mason M, Mercado M. A Plurihormonal TSH-Secreting Pituitary Microadenoma: Report of a Case with an Atypical Clinical Presentation and Transient Response to Bromocriptine Therapy. *Endocr Pathol* 1997; 8:81-86.
24. McDermott T.M, Ridgway CE. Central Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:187-203.
25. Gesundheit NP, Nissim DM, Doppman JL, Emerson CH, Braverman LE, Oldfield EH, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. *Ann Internal Med* 1989; 111:827-835.
26. Wynne AG, Gharig H, Scheithauer BW, Davis DH, Freeman SL. Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. *Am J Med* 1992; 92:15-24.
27. Young FW Jr, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Randall RV. Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 1996; 77:649- 656.
28. Horvath E, Kovacs K. Gonadotroph adenomas of the human pituitary: sex-related fine-structural dichotomy. *Am J Pathol* 1984; 117:429-440.
29. Kleinschmidt KB, Lillehei OK. Pathological correlates of pituitary adenomas presenting with apoplexy. *Hum Pathol*; 29:1255- 1265.
30. Kontogeorgos G, Bassiouka I, Giannou P, Vamvassakis E, Rologis D, Orphanidis G. Diagnosis of pituitary adenomas on touch preparations assisted by immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1995; 2:141- 151.

31. Kovacs K, Horvath E, Stefanescu L, Bilbao J, Singer W, Müller JP, Stone E. Pituitary adenoma producing growth hormone and adrenocorticotrophic: a histological, immunocytochemical, electron microscopic, and in situ hybridization study. *J Neurosurg* 1998; 88:1111- 1115.
32. Ho-keung NG, Path FRC. Smears in the diagnosis of pituitary adenomas. *Acta Cytol* 1998; 42:614- 618.
33. Pegolo G, Buckwalter JG, Weiss HM, Hinton RD. *Acta Cytol* 1995; 39:887-892.
34. Atkin LS, Green LV, Hipkin JL, Landolt MA, Foy MP, White CM. A comparison of proliferation indices in human anterior pituitary adenomas using formalin-fixed tissue and in vitro cell culture. *J Neurosurg* 1997; 87:85- 88.
35. Molitch EM, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:698-705.
36. Biller MKB, Molitch EM, Vance LM, Baker CK, Jarid AS, Klibanski A. Treatment of Prolactin Secreting Macroadenomas with the Once-Weekly Dopamine Agonist Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2338-2343.
37. Colao AM, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Feroni D, Merola B, Lombardi G. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:876-83.
38. Brue T, Pellegrini I, Gutz J. Effects of dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:577-84.
39. Colao AM, Merola B, Ferone D, Lombardini G. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2777-81.
40. Melmed S, Dowling R, Frohman L. Consensus statement benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. *Am J Med* 1994; 97:468-473.
41. Melmed S. Editorial: Tight Control of Growth Hormone: An Attainable Outcome for Acromegaly Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3409-10.
42. Abosch AJ, Tyrrell B, Lamborn RK, Hannegan TL and Wilson CB. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3411-18.
43. Swearingen B, Barker GF II, Katznelson L, Biller MKB, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Zervas TN. Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3419-26.

44. Hainsworth, JD, Einhorn LH, Williams SD, Stewart, Greco A. Advanced extragonadal germ cell tumors- Successful treatment with combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 97:7-11.
45. Wilson CB. Surgical Management of Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2381-2385.