

PATOLOGOGÍA HIPOFISIARIA EN AUTOPSIAS DE ADULTOS DEL HOSPITAL MÉXICO

Manuel F. Sigarán*
Orlando Gei Guardia
Carlos Cabezas Campodónico
Lisela Moreira Carmona

RESUMEN

El Hospital México es un centro universitario en donde se realiza autopsia a la mayoría de los pacientes fallecidos. Durante un período de 20 meses las glándulas pituitarias de 524 pacientes adultos fueron cortadas seriadamente para realizar el examen histológico. Se encontraron lesiones en 113 adenohipófisis que consistieron en adenomas, focos de hiperplasia, metástasis y necrosis. Los 77 adenomas se hallaron en 54 hombres y 23 mujeres, 58 por arriba de los 50 años de edad. Morfológicamente 52 fueron cromófilos, 17 basófilos y 4 cada uno anfófilos y acidófilos. La inmunohistoquímica para hormonas de adenohipófisis en 68 neoplasias, fue positiva en 21 que reaccionaron contra 1 o 2 antisueros. Por el examen ultraestructural en 19 tumores se les clasificó como intensa o levemente granulares, de células desnudas o nulas y oncocitomas. En casi todos hubo buena relación morfo-funcional.

Se hallaron 5 casos de necrosis de adenohipófisis la cual abarcó hasta el 90% de la superficie de corte. La causa de muerte en ellos fue por aumento de la presión intracraneana. Finalmente se encontró que en dos casos la glándula fue asiento de metás-

SUMMARY

The Hospital México is a university hospital where autopsies are performed on virtually all deaths. During a 20 months period the pituitary glands of 524 cases were studied and histological, histochemical and immunohistochemical assessment were carried out. Electron microscopy studies were also performed in some cases. In 113 glands the pathological abnormalities found were 77 adenomas (14%), 29 hyperplastic foci (5%), 2 metastasis (0.4%) and 5 (0.9%) cases with necrotic findings. Out of the 77 adenomas, 54 were males, and 23 females -with 58 cases over fifty of age. From the morphological point of view 52 were chromophobe adenomas, 17 basophilic and, 4 acidophilic and amphiphilic respectively. The immunohistochemical studies for various hormones were positive in 21 out of 68 cases showing 8 prolactinomas, 7 mixed, 4 ACHT, and 2 GH producing adenomas. Electron microscopy studies performed on 19 secreting tumors were classified as intensively or mildly granular and others as naked cells' adenomas or oncocytomas.

In those pituitaries where necrosis was found it affected 90% of the cutting area and the cause of death in all cases was associated with increased intracranial pressure. Finally, two cases had metastasis of extra cranial tumors.

* Servicio de Patología. Hospital México CC.SS. Financiado parcialmente por el CENDEISSS y por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (422-86-064).

tasis. Los 29 casos con focos de hiperplasia reaccionaron a ACTH localizados primordialmente en neurohipófisis contactando la pars intermedia.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisiarios, raros durante la infancia y adolescencia, han sido subdivididos según su diámetro en microadenomas y macroadenomas, considerando el valor de 10 mm como parámetro arbitrario para su clasificación.

Usualmente los adenomas de la glándula pituitaria considerados benignos frecuentemente pasan desapercibidos en vida de los sujetos adultos que fallecen en los centros hospitalarios de los diversos países, entre los que se cuenta Costa Rica. En revisión de la literatura efectuada en publicación anterior (21) se encontró que la frecuencia de esta neoplasia oculta oscila, por los reportes de la literatura, entre 2.7 al 42% (1).

El presente informe que comprende la totalidad de las 524 glándulas colectadas de las autopsias correspondientes de adultos fallecidos y autopsiados en el Hospital México en un período de 20 meses incluye entre las lesiones, además de las neoplasias, los casos de hiperplasias, también analizados anteriormente (21); así como aquellos casos de necrosis y las metástasis a la glándula de neoplasias malignas en diversas localizaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las glándulas fueron tomadas dentro del menor tiempo posible después del deceso de aquellos pacientes fallecidos por múltiples padecimientos y siempre que no intervino alguna causa insuperable. Dichas pituitarias provinieron de necropsias frecuentemente consecutivas. Se hace mención a lo anterior debido a que en este nosocomio, además de adultos, se autopsia también a recién nacidos, los que como es de esperar no fueron incluidos, así como aquellos adultos con autopsia parcial. La manera de coleccionar las muestras, su fijación óptima y su posterior procesamiento ya fue descrito en detalle anteriormente (21). Después del examen microscópico de los 5 a 7 cortes histológicos de cada glándula, se escogió aquellos que presentaron algún tipo de alteración para conti-

nuar con el estudio histoquímico e inmunohistoquímico. Se emplearon las técnicas de inmunohistoquímica de Hsu et al (10) y de Sternberger (23), usando antisueros policlonales en conejo contra las hormonas propias de la adenohipófisis. (10,23) Aquellos casos sospechosos de ser asiento de metástasis fueron sometidos además de los anticuerpos (Ac) contra hormonas propias de la glándula, a los Ac policlonales anti-queratina, anti-carcinoembrionario, anti-alfa feto proteína y anti-proteína glial ácida (Ac adquiridos en la casa DAKO).

Finalmente, los fragmentos de tejido tumoral que pudieron ser rescatados de los bloques de parafina se les incluyó después de nueva doble fijación en una mezcla de Glutaraldehído al 2.5%, Paraformaldehído al 2% posteriormente en Osmio al 1% y finalmente en resinas epóxicas de la Unidad de Microscopía Electrónica (UME) de la Universidad de Costa Rica. Los cortes finos color plata u oro de 70 a 110 nm de espesor, fueron teñidos según la técnica de Hinaichi et al (8) examinados y fotografiados en el Microscopio Electrónico Hitachi-7000 de la UME.

RESULTADOS

En el cuadro 1, se presenta el total y la variedad de lesiones encontradas en las 524 pituitarias estudiadas y colectadas durante un período de 20 meses en el Hospital México. Puede apreciarse como primera impresión que las neoplasias son las lesiones más frecuentes, seguidas a bastante distancia por hiperplasias y con un número muy pequeño de necrosis extensa de la pars distalis o ser asiento de metástasis.

Dada la alta frecuencia de adenomas encontradas en este estudio, 77 en 524 glándulas, lo que

CUADRO 1
LESIONES DE HIPOFISIS EN 524 AUTOPSIAS
DEL HOSPITAL MÉXICO.

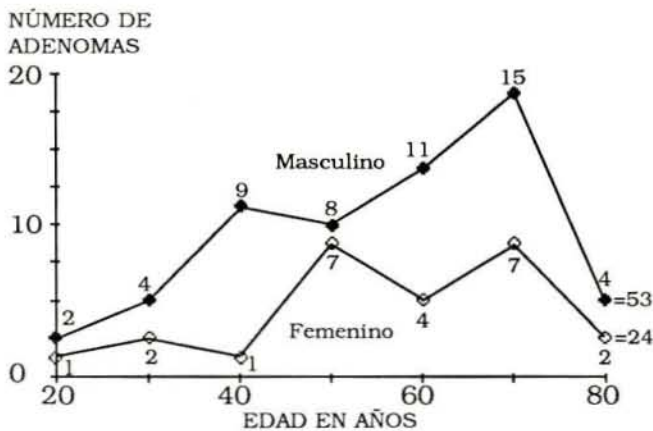
TIPO DE LESIÓN	NÚMERO DE CASOS (%)
ADENOMAS	77 (14)
HIPERPLASIAS	29 (5)
NECROSIS	5 (0.9)
METASTASIS	2 (0.4)
TOTAL	113 CASOS

equivale al 14.7% de todo el material, ésta será la lesión a la que se le dedicará el principal enfoque.

ADENOMAS. Las dimensiones de los adenomas oscilaron entre 0.4 mm a 8.6 mm produciendo en la periferia signos de compresión al parénquima vecino. En la gráfico 1, se puede apreciar que predominan en proporción mayor de 2/1 en el sexo masculino con 53, por 24 en mujeres. Así mismo es importante notar que su frecuencia aumenta considerablemente después de los 40 años con 68 de los 77 tumores, mientras en los sujetos más jóvenes se encontró solamente 9 o sea el 12% de los adenomas.

GRÁFICO 1

Frecuencia de adenomas hipofisarios en pacientes fallecidos en el Hospital México.



Debido al tamaño pequeño de muchos adenomas, cuyas muestras se agotaron en las primeras secciones histológicas, solo fue posible efectuar la búsqueda de hormonas específicas en 68 de las 77 neoplasias cuyos resultados se resumen en el cuadro 2. En 21 de los 68 adenomas se encontró reacción a anticuerpos específicos, a una hormona en 14 casos y en 7 a dos de ellas.

CUADRO 2

INMUNOHISTOQUÍMICA DE 68 ADENOMAS DE ADENOHIPOFISIS

RESULTADO	Nº DE CASOS (%)
POSITIVO A 1 HORMONA	14 (20)
POSITIVOS A 2 HORMONAS	7 (10)
NEGATIVOS	47 (69)
TOTAL	68 (100)

En los 14 tumores de solo una hormona, el predominio de prolactina (57%) fue claro con 8 de las neoplasias (figura 1), mientras que se identificó ACTH en 4 (figura 2) y GH en dos casos.

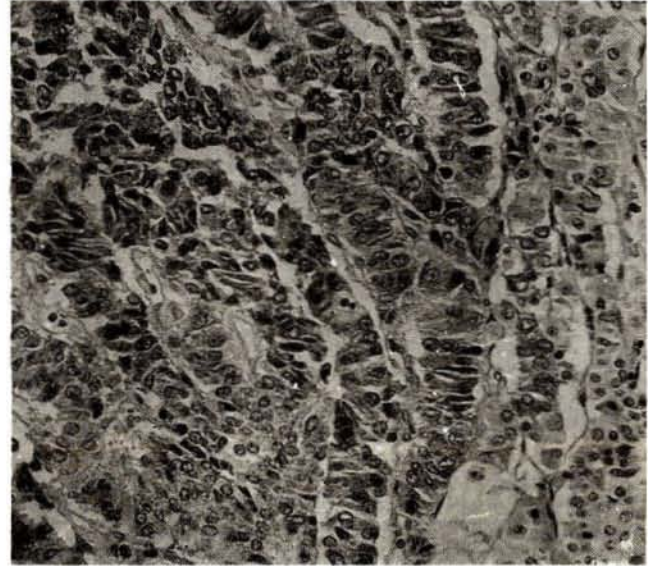


FIGURA 1

Masculino de 22 años con leucemia linfoblástica que presentó microadenoma productor de prolactina. En la fotografía, las células tumorales dispuestas en hileras se marcan débilmente con la hormona lo que puede ser apreciado por el tinte citoplásmico más denso al compararlo con adenohipófisis no tumoral en el margen derecho de la foto. Inmunotinción anti-prolactina. Aumento original 200 X.

Los tumores mixtos y los de células nulas (Cuadros 2 y 3) serán analizados posteriormente. Debe hacerse referencia a las cifras de la columna izquierda del cuadro 3 en donde se representan los tumores según la clasificación tradicional ya completamente obsoleta.

El cuadro 4 resume información concerniente a las de los 7 adenomas, positivos a dos hormonas, clasificados como tumores mixtos (cuadro 3) así como algunos datos respecto a la edad, sexo y diagnóstico final de esos pacientes. Este tipo de tumor no puede decirse que sea característico para un ámbito de edad o sexo dado, puesto que la muestra es pequeña. Fueron encontradas en individuos de uno u otro sexo, con edades oscilantes entre los 26 a los 73 años. Sus causas de muerte fueron múltiples y con excepción del caso 7, su patología de fondo fue extra-nerviosa.

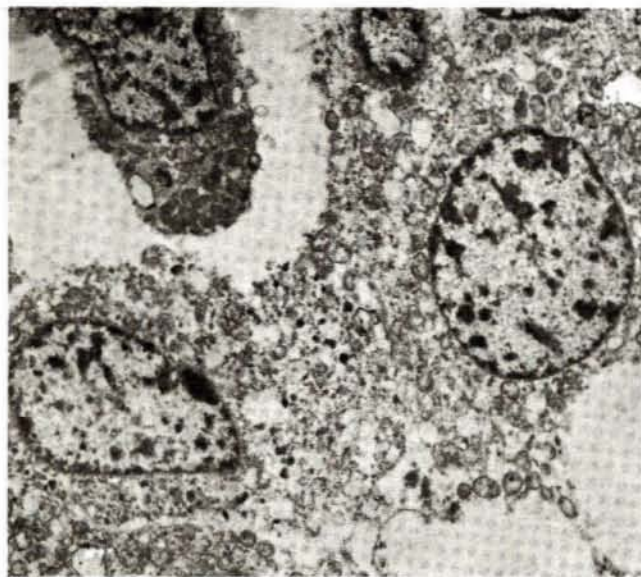


FIGURA 6

Masculino de 61 años fallecido por hemopericardio consecutivo a aneurisma roto del cayado de la aorta. La inmunoperoxidasa fue negativa en microscopía óptica. En la fotografía electrónica se encuentra en la parte central escasos gránulos neurosecretorios. En la parte alta de la foto hay célula en vía de autodestrucción.



FIGURA 7

Femenina de 61 años fallecida por colostomía por diverticulitis perforada de colon y dos meses de evolución. Se encuentra área de hiperplasia en la mitad izquierda de la foto que corresponde a neurohipófisis. Presenta en la vecindad con pars intermedia, células intensamente marcadas con anti-ACHT. La parte derecha de la foto pertenece a adenohipófisis en la que resaltan células normales de tinte oscuro con el anticuerpo. Aumento original 40 X.



FIGURA 8

Femenino de 51 años con astrocitoma cerebral como enfermedad de fondo. En la fotografía solo se encuentran células viables de adenohipófisis en el ángulo superior izquierdo. El resto corresponde a tejido necrótico con desechos celulares y vasos sanguíneos ingurgitados. Tinción H-E, aumento original 40 X.

mayor frecuencia de la neoplasia en sujetos mayores de 40 años con 68 adenomas de los 77 del reporte; y estos sujetos mayores de 40 años con predominio en individuos del sexo masculino, 47 de los 53 casos (Figura 1) Haugen (5) encontró 33 de estas neoplasias en 170 hombres mayores de 40 años (9.4%), cifra muy cercana a la nuestra del 22 por ciento (47 tumores en 212 glándulas) en dicho ámbito de edad. Es interesante anotar que dicho autor (5) propone una interrelación entre el adenoma hipofisiario y el carcinoma prostático, aspecto no explorado en el presente reporte pero que se debe tener presente para estudiar en el futuro usando el material de la sala de autopsia.

Muy pocos reportes recientes de material de necropsias (1,18,21) han hecho uso de inmunohistoquímica. Burrow et al (1) y McComb et al (15) encuentran adenomas endocrinológicamente inactivos mientras que Zegarelli-Schmidt et al (25) en 40 pituitarias no tumorales se concentran en tratar de establecer correlación entre células productoras de TSH y pacientes adultos mayores de 40 años.

Como ya fue expuesto en publicación anterior (21) la clasificación morfológica basada en las propiedades tintoriales de las células es burda y sujeta a muchos errores, valga el caso: las células acidófilas pueden corresponder a elementos productores de GH, de Pr. o ser oncocitos; por otro lado, las cromóforas pueden representar a células con escasa producción de hormonas (20). En 1971 McCormick y Halmi (16) publicaron una serie de 145 adenomas en autopsias, haciendo énfasis sobre la ausencia de adenomas cromóforos, los clasificaron como acidófilos en el 59% y el porcentaje restante en otras categorías, ninguna de las cuales la acreditaron como cromófoba. Al M-E hacen notar que encontraron gránulos neurosecretorios en todos los especímenes observados. De los tumores acidófilos reportados por estos autores, 3 correspondieron clínicamente a pacientes acromegálicos y 2 a la categoría llamada por ellos "B1 adenoma" con enfermedad de Cushing.

En conclusión se recomienda que debe ser empleada una clasificación funcional como las usadas actualmente (1,18,20,21,25) basadas en la inmunohistoquímica y que establezca una estrecha correlación tanto con la clínica como con el laboratorio. Atención especial merecen aquellos tumores productores de más de una hormona (7 en la presente serie) y que antes del desarrollo de la inmunohistoquímica era prácticamente imposible ubicar en forma diferencial, mientras que en la actualidad es posible detectar células que produzcan dos hormonas, o como ya es bien sabido gránulos neurosecretorios con dos hormonas. De los 7 casos de la presente encuesta se encontró en dos ocasiones la combinación más frecuente de Pr y de GH. En cambio en los restantes 5 casos, 3 fueron productores de hormonas glucoproteicas que comparten la subunidad alfa (18) de la molécula, presente en los sueros usados en este experimento y en los últimos dos casos la detección de hormonas fue desusual en cuanto a la combinación de ellas, fenómeno que al momento no tiene explicación.

Otro aspecto interesante es aquel que se refiere a la clasificación inmunohistoquímica de los 68 adenomas (del total de 77) sometidos a esta técnica. Se encontró que 47 de ellos mostraron reacción negativa a todos los antisueros empleados; sin embargo cuatro de estos tumores, en los que

hubo suficiente tejido para poder ser examinado en el M-E (Cuadro 5), presentaron escasos gránulos citoplásmicos probablemente detectados en las reacciones inmunohistoquímicas pero por su escasez por debajo de la resolución de los cortes de parafina no pudieron ser observados. Aunque también puede suceder que pertenezcan a una variedad especial de tumores silenciosos reportados por Hassoun et al (6). Con la aplicación y el perfeccionamiento de las técnicas nuevas de oro coloidal (2) es de esperar que el número de tumores verdaderos de células nulas o desnudas se reducirá significativamente en material de autopsias. Por el contrario Martínez (14) encuentra que en el material de biopsias las neoplasias endocrinológicamente inactivas son bastante frecuentes, oscilando del 24 al 50%.

Coincidente con otras publicaciones (1,15) los tumores productores de Pr en número de 8 (10.7%) fueron los más frecuentes aunque en menor proporción que los del reporte de McComb et al (15) quienes encontraron en los 107 adenomas estudiados, prolactinomas en el 42% de los tumores positivos a algún anticuerpo. Sin embargo por las características del estudio no fue posible establecer en los presentes casos correlación clínica con la enfermedad de fondo, o conocer los niveles sanguíneos circulantes de la hormona.

Debido al agotamiento de las muestras solo fue posible examinar ultraestructuralmente 19 neoplasias. De ellas, las 14 granulares, representadas en el Cuadro 5 cuyo antígeno fue identificado por la inmunohistoquímica presentaron granularidad variable por su número pero en los que no fue posible determinar algún parámetro morfológico diferencial de los reportados en la literatura (5,24). Lo anterior puede deberse a la pobre preservación de las organelas citoplásmicas y a la ausencia de membrana en los gránulos neurosecretorios casi por regla general. En cuanto al tamaño de los gránulos no se encontró diferencia significativa en relación al producto almacenado contrario de reportes previos a la inmunohistoquímica (4) que por su diámetro podían identificarlos. Por consiguiente, el pretendido diámetro diferencial de los gránulos mayores de 500 nm con prolactina y los menores de unos 200 nm con ACTH no resistió el aval de los diferentes reportes en la literatura, así como de nuestra experiencia en el mate-

rial quirúrgico de la sala de neurocirugía. Siempre en el aspecto ultraestructural debe repetirse que el único oncocitoma encontrado en la presente serie fue catalogado como tal por sus abundantes mitocondrias ocupando más del 50% de la superficie de corte (4,13), ausencia de gránulos neurosecretores (22) y de estructuras citoplásmicas que puedan corresponder a sistema de Golgi (13).

Ante la ausencia de cuadro clínico conducente a sospechar una endocrinopatía; solo queda elucubrar, como hipótesis más plausible, que las células tumorales con gránulos neurosecretores hayan reportado hormona defectuosa o que hayan sido incapaces de enviarla a la sangre por diversos defectos propios de las células neoplásicas reportados en múltiples publicaciones (7). Debe tenerse presente que estos casos provienen de autopsias en pacientes a los que no se les sospechó neoplasia de la hipófisis.

En cuanto a los 29 casos de hiperplasia focal de células productoras de ACTH(12) no se les ha podido relacionar con algún cuadro clínico de naturaleza endocrina así como con alteraciones en las glándulas suprarrenales. Su significado y fisiopatología por ahora desconocido merecen ulterior estudio. Saeger et al (18) hacen referencia a que 55 pacientes con enfermedad de Cushing, 41 de ellos con adenoma de la pituitaria y en sólo 10 encontraron hiperplasia. Sin embargo McKeever et al (17) relacionan estrechamente la proliferación de estas células a la enfermedad de Cushing refractaria. McNicol (18) manifiesta que estas hiperplasias se asocian a adenomas en pacientes con Enfermedad de Cushing, hipótesis que no se puede confirmar en el presente estudio. Casi todos estos sujetos fallecieron a causa de enfermedad de larga evolución, tumoral en 8 de los casos, por lo que puede proponerse que esta neoplasia sea la que a su vez estimula la proliferación celular de la corteza suprarrenal; conduciendo al bien conocido aumento de la masa de estas glándulas en pacientes crónicamente enfermos.

La necrosis de adenohipófisis que pudo ser detectada en cinco glándulas, como se menciona con anterioridad, correspondió siempre a un aumento significativo de la presión intracraneana; en los individuos portadores de la misma no se de-

tectó insuficiencia hormonal debido en parte a que el padecimiento de fondo fue de corta evolución.

AGRADECIMIENTO

Al Sr. Alberto Delgado asistente de laboratorio por su destreza y buena voluntad en la ejecución de las técnicas de histoquímica. A la Srta. Violeta Sánchez por la excelencia de los cortes histológicos.

Este trabajo se efectuó en patología experimental del Hospital México y en la unidad de microscopía electrónica de la Universidad de Costa Rica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burrow G.N., G. Wortzman, N.B. Rewcastle, R.C. Holgate, and K. Kovacs. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *New England J. Med.* 1981; 304: 156-58.
2. Childs G.V. Advances in Colloidal Gold Technology: Introduction. *Amer. J. Anat.* 1989; 185: 105-08.
3. Costello R. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am. J. Path.* 1936; 12: 205-216.
4. Ezrin C., K. Kovacs, and E. Horvath. Hyperprolactinemia. Morphologic and Clinical Considerations. *Med. Clin. North Amer.* 1978; 62: 393-424.
5. Haugen O.A. Pituitary Adenomas and the Histology of the Prostate in Elderly Men. *Acta path. microbiol. scand. (A)* 1973; 81: 425-34.
6. Hassoun J., C. Charpin, P. Jaquet, J.C. Lissitzky, F. Grisoli, and M. Toga. Corticolipotropin Immunoreactivity in Silent Chromophobe Adenomas. A light and Electron Microscopic Study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1982; 106: 25-30.
7. Heshmati H.M., G. Turpin, M. Kujas, X. Lam, R. Van Effenterre, J. Racadot, and J.I. de Gennes. The immunocytochemical heterogeneity of silent pituitary adenomas. *Acta Endocrinol.* 1988; 118: 533-37.
8. Hinaichi T., T. Sato, T. Iwamoto, J. Malavasi-Yamashiro, M. Hoshino, and N. Mizuno. A Stable Lead by Modification of Sato's Method. *J. Electron Microsc.* 1986; 35: 304-06.
9. Hovarth E., and K. Kovacs. Pathology of the Hypothalamus and Pituitary Gland. En: Mendelshon G. (Ed.) *Diagnosis and Pathology of Endocrine Diseases.* Ch. 11: 379-412. J.B. Lippincott Co. 1988, Philadelphia.
10. Hsu S.M., L. Raine, and H. Fanger. The Use of Antiavidin Antibody and Avidin Biotin-Peroxidase Complex in Immunoperoxidase Techniques. *Am. J. Clin. Pathol.* 1981; 75: 816-21.

11. Kovacs K., E. Hovarth, and N. Ryan. Immunocytochemistry of the human pituitary. In: De Lellis R.A. (Ed.) *Diagnostic immunohistochemistry*. Masson, 1981 New York. pp17-35.
12. Lamberts S.W.J., St. Z. Stefankao, S.A. de Lange, H. Fermin, J. C.M. van der Vijer, R.F.A. Weber, and F.H. de Jong. Failure of Clinical Remission after Transsphenoidal Removal of a Microadenoma in a Patient with Cushing's Disease. Multiple Hyperplastic and Adenomatous Cells Nests in Surrounding Pituitary Tissue. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 4: 793-795.
13. Landolt A.M., and W. Oswald. Histology and Ultrastructure of an Oncocytic Adenoma of the Human Pituitary. *Cancer* 1973; 31: 1099-105.
14. Martinez A.J. The pathology of nonfunctional pituitary adenomas. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1986; 3: 83-94.
15. McComb D.J. N. Ryan, E. Horvarth and K. Kovacs. Sub-clinical adenomas of the human pituitary, new light on old problems. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1983; 107: 488-91.
16. McCormick W.F., and N.S. Halmi. Absence of Chromophobe Adenomas From a Large Series of Pituitary Tumors. *Arch. Path.* 1971; 92: 231-38.
17. McKeever P.E., M.C.S. Koppelman, and D. Metcalf. Refractory Cushing Disease Caused by Multinodular ACTH-Cell Gyperplasia. *J. Neurol.* 1982; 41: 490.
18. McNicol A.M. Pituitary Adenomas. *Histopathol.* 1987; 11: 995-1011.
19. Saeger W., and D.K. Ludecke. Pituitary hyperplasia. Definition, light and electron microscopical structures and significance in surgical specimens. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 1983; 399: 277-87.
20. Scanarini M., and S. Mingrino. Functional classification of pituitary adenomas. *Acta Neurochirurgica* 1980; 52: 195-202.
21. Sigaran M.F., C. Cabezas C., O-Gei-Guardia y L. Moreira. Adenomas de Hipófisis en Autopsias del Hospital México. *I Reporte preliminar. Neuroeje* 1987; 5(2): 3-11.
22. Sigaran M.F., O Gei-Guardia, y C. Cabezas C. Reporte ultraestructural de dos casos oncocitomas hipofisiarios en el Hospital México. *Neuroeje* 1984; 2(3): 47-50.
23. Sternberger L.A. The Unlabeled Antibody Peroxidase-Antiperoxidase (PAP) Method. In: Sternberger L.A. 1978. *Immunocytochemistry*, John Wiley, New York, pp. 104-69.
24. Tomiyasu U. Fine Structure of Human Pituitary Adenoma. *Arch. Pathol.* 1973; 95: 287-92.
25. Zegarelli-Schmidt E., X.R. Yu., C.M. Fenoglio-Preiser, K.O'Toole, G. Pushpa-raj, and D.W. King. Endocrine Changes Associated with the Human Aging Process: II Effect of Age on the Number and Size of Thyrotropin Immunoreactive Cells in the Human Pituitary. *Hum Pathol.* 1985; 16: 277-86.