

TUMORES HIPOFISARIOS: NUEVA CLASIFICACIÓN OMS 2004

Dr. F. Ignacio Aranda López

Hospital General Universitario de Alicante

Los tumores hipofisarios se definen como neoplasias localizadas en la silla turca. La gran mayoría corresponden a adenomas (AH) y sólo una pequeña proporción representan carcinomas. También se han descrito en la silla turca neoplasias de origen mesenquimal, neural, tumores epiteliales o metástasis.

Aportaciones de la nueva clasificación de la OMS¹.

Los AH constituyen un 10-15 % de las neoplasias intracraneales. Como hallazgo incidental se observan hasta en un 27 % de las autopsias. La clasificación de los AH se basa en criterios histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, teniendo en cuenta los hallazgos bioquímicos, de las técnicas de imagen y quirúrgicos. Las primeras clasificaciones de los AH se basaban en las propiedades tintoriales celulares distinguiendo tres grupos: acidófilo, basófilo y cromóforo, con escasa correlación clínica. La generalización de las técnicas inmunohistoquímicas en los años 80 permitió el desarrollo de clasificaciones más funcionales y la identificación de subtipos morfológicos con criterios bien definidos. Otras técnicas auxiliares como el estudio de proliferación celular con Ki67 también aportan información útil en un contexto morfológico. La nueva clasificación OMS¹ define tres tipos principales de tumor hipofisario: **adenoma hipofisario típico**, **adenoma hipofisario atípico** y **carcinoma hipofisario**. Sin embargo las diferencias entre adenomas “típicos” y “atípicos” no quedan claramente establecidas. Los adenomas atípicos presentarían algunos rasgos morfológicos “atípicos” (pleomorfismo nuclear, necrosis, mayor número de mitosis), comportamiento localmente agresivo, y Ki67 mayor del 3-5%. Los adenomas sin estas características serían clasificados como típicos. Estos criterios no están pormenorizados en la nueva edición¹ por lo que son previsible problemas de concordancia. Los carcinomas hipofisarios constituyen el 0,2% de los tumores hipofisarios y se definen, como ya ocurría en clasificaciones previas², por la presencia de diseminación cerebro-medular y/o metástasis sistémicas.

Los adenomas hipofisarios pueden ser subclasificados (tabla 1) en diferentes grupos teniendo en cuenta aspectos morfológicos convencionales, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, integrados con la forma de presentación clínica.

Aportación de la morfología convencional

La clasificación tintorial no se correlaciona con el estado funcional, lo que no quiere decir que la H&E no aporte información útil. Además de permitir el diagnóstico de adenoma vs. otra patología (craniofaringioma, meningioma, hipofisitis, metástasis, etc.), aporta la evaluación de los aspectos citoarquitecturales, atipia, nucleolos, actividad mitótica, presencia de cuerpos hialinos paranucleares (adenoma somatotropo), cambio hialino de Crooke (adenoma corticotropo), cambio oncocítico (adenoma oncocítico), arquitectura pseudorosoide (adenoma gonadotropo), necrosis, fibrosis, calcificaciones, o presencia de amiloide (prolactinoma).

Aportación de la inmunohistoquímica

Se requiere el estudio de las 6 principales hormonas hipofisarias (GH, prolactina, ACTH, TSH, FSH y LH), y es conveniente añadir alfa-subunidad. Los AH no producen hormonas no hipofisarias. No es inhabitual que el AH exprese más de una hormona, por lo que su clasificación requiere de la integración de otros factores morfológicos y clínicos. La distribución de la inmunotinción puede ser orientativa. Así, la positividad para prolactina en los prolactinomas suele adoptar un patrón paranuclear tipo Golgi; sin embargo en los adenomas de célula madre acidófila suele ser más difusa. Además de la inmunohistoquímica hormonal resulta muy útil la aplicación de citoqueratinas, que permiten identificar el patrón paranuclear en gota característico de los adenomas somatotropos pobremente granulados o la tinción perinuclear del cambio hialino de Crooke en los corticotropinomas. La estimación de la actividad proliferativa con Ki67 también es útil y nos ayuda a separar los adenomas atípicos. Otros marcadores como Ac frente a proteínas mitocondriales, o el estudio de factores de crecimiento y sus receptores o de proteínas tumor-supresoras como p53 también pueden aportar información.

Aportación de la microscopía electrónica

Muchos de los aspectos descritos inicialmente con técnicas ultraestructurales pueden ser ahora identificados con inmunohistoquímica como es el caso de los cuerpos fibrosos de los adenomas somatotropos, que corresponde a ovillos de filamentos de citoqueratina o del cambio oncocítico que puede ser evaluado con anticuerpos específicos. Siguen existiendo, por otra parte algunas peculiaridades que sólo pueden ser evaluadas con microscopía electrónica como la exocitosis de situación anormal (prolactinomas), las megamitocondrias (adenoma de célula madre acidófila), los megagránulos de hasta 1500 nm (mamosomatotrofo), o la escasez de gránulos de 150-300 nm y ausencia de filamentos (adenoma corticotrofo silente tipo 2)

Información clínica relevante

El estudio y clasificación de un AH requiere conocer si es funcionante o no, es decir, si presenta alteración hormonal sérica que puede acompañarse o no de expresión clínica. En la actualidad sabemos que la mayor parte de los adenomas no funcionantes corresponde a adenomas gonadotropos silentes, oncocitomas y adenomas nullos, aunque también hay adenomas corticotropos silentes (tipo 1 y 2) y con inmunoreactividad para otras hormonas. Además es importante conocer la forma de presentación clínica (acromegalia, síndrome de amenorrea-galactorrea, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, o efecto masa). Las técnicas de imagen permiten definir el tamaño tumoral, identificando lesiones menores de 10 mm, el grado de afectación selar y la evaluación de la extensión extraselar. Los cortes coronales con RMN con y sin contraste con gadolinio permiten una adecuada evaluación del hueso y las partes blandas con mayor sensibilidad que la TAC. En caso de hiperprolactinemia es importante conocer las cifras ya que si son menores a 200 ng/ml pueden ser debidas a efecto de sección del tallo. Los adenomas no funcionantes suelen presentarse como macroadenomas que originan síntomas derivados del efecto masa como dolor de cabeza, compresión del quiasma o derivados del panhipopituitarismo por destrucción de la glándula hipofisaria.

Formas familiares

Los AH aparecen en el 13-60% de los pacientes con MEN1. Además pueden aparecer formando parte del complejo de Carney (mixoma cardiaco, hiperproducción hormonal que incluye hipersecreción de GH), por mutación en PRKAR1, en 2p16.

Cambios genéticos

Varios oncogenes han sido implicados en el desarrollo de los AH. La mutación *gsp* ha sido identificada en una proporción variable (5-30%) de adenomas somatotropos y la hipermetilación de p16 parece jugar un papel en los adenomas gonadotropos y nullos. También han sido implicados genes tumor supresores como MEN1, RB, p53, GADD45, p16 y otros factores como ras, PTTG, ciclina D1 y factores de crecimiento como FGF, NGF TGF, VEGF, aunque los datos son, por el momento, poco definitivos.

Tratamiento

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección, en general por vía transesfenoidal mínimamente invasiva. Está especialmente indicada en adenomas con efecto masa, tumores con enfermedad de Cushing, tumores que no responden al tratamiento médico y en adenomas con necrosis hemorrágica aguda (apoplejía hipofisaria). La radioterapia era el tratamiento de elección antes del desarrollo de la cirugía transesfenoidal. En la actualidad se utiliza en tumores incompletamente resecados o en tumores secretores no controlados con otros tratamientos.

En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento médico de los AH que se basa principalmente en el bloqueo de receptores neuroendocrinos como los receptores de dopamina (D2) y de somatostatina.³ La somatostatina inhibe la secreción de GH por la acción de dos isoformas SS-14 y SS-28 que derivan de la prosomatostatina, un polipéptido de 92 aa. Los efectos de la somatostatina están mediados por una familia de receptores que incluye 5 moléculas que se ligan a proteínas G, SSTR1-5. El 90 % de los AH secretores de GH expresan SSTR2 y el 95% SSTR-5. En los años 90, se desarrollan los de análogos sintéticos como el octeótrido y del lanreótrido, que bloquean principalmente SSTR2, presentan la ventaja de una vida media 33

veces mayor que la somatostatina nativa, y se aplican en el tratamiento de los adenomas secretores de GH y de TSH. Con la inyección subcutánea de octeótrido se consiguen niveles normales de GH en el 45-65% y de IGF1 (producido en hígado, riñón, corazón y pulmones) en el 47-56% de los pacientes. La normalización de los niveles de GH e IGF1 se consigue en el 82% de los microadenomas y en el 50 % de los macroadenomas. La reducción tumoral se alcanza en el 50% de los adenomas secretores de TSH, con normalización de la función tiroidea en la mayoría. Los análogos de somatostatina presentan efectos secundarios derivados del bloqueo de los receptores del tracto gastrointestinal, con aparición de diarrea, nauseas y molestias abdominales. El metabolismo de los carbohidratos también se ve alterado, con incremento de los niveles sanguíneos de glucosa. Un 15% de los adenomas GH no responden a los análogos al presentar un bajo nivel de expresión de SSTR-2. Los análogos selectivos a SSTR-2 no disminuyen la secreción de PRL en los prolactinomas. Sin embargo la supresión selectiva de SSTR-5 en cultivos celulares de prolactinoma disminuye un 40% la secreción de PRL. En la actualidad se encuentra en fase de ensayo un nuevo análogo de somatostatina, el SOM230, que bloquea SSTR-2 y SSTR-5 y que en modelos experimentales parece ser 2,5 veces más potente que el octeótrido.

El receptor de dopamina D2 se expresa en las células somatotropas y lactotropas. Los agonistas de receptores de dopamina como bromocriptina y pergolide son inhibidores potentes de la secreción de PRL. Se utilizan desde los años 70 consiguiendo la normalización de las cifras de PRL en el 90% de los pacientes con prolactinoma y la reducción tumoral en el 50-80%. La cabergolina presenta mayor vida media que la bromocriptina, y una afinidad más selectiva para la receptores D2, lo que determina una menor incidencia de efectos secundarios. La aplicación de elección del tratamiento médico en los prolactinomas ha determinado que sólo los macroprolactinomas que originan síntomas de compresión y no responden al tratamiento sean intervenidos, por lo que esta variedad de adenoma, a pesar de ser el más frecuente, está poco representado en las series quirúrgicas.

Tabla 1. SUBTIPOS DE ADENOMA HIPOFISARIO

Producción hormonal	Subtipo	%	IHQ
Adenomas productores de GH	Adenoma GH pobremente granulado	10	GH (PRL)
	Adenoma GH densamente granulado	10	GH/TSH/LH/FSH/ASU
	Adenoma mixto GH-PRL	5-6	GH/PRL
	Adenoma mamosomatotrofo	<1	GH/PRL/TSH/ASU
Adenomas productores de PRL	Adenoma de células PRL pobremente granulado	10-25	PRL
	Adenomas de células PRL densamente granulado	<1	PRL
	Adenoma de célula madre acidófila	1-2	GH/PRL
Adenomas productores de TSH	Adenoma de célula TSH	1	TSH/ASU
Adenomas productores de ACTH	Adenoma corticotrofo	10	ACTH/ASU
	Adenoma corticotrofo silente subtipo 1,2	2	ACTH/Beta-endorfina
Adenomas productores de gonadotropinas	Adenoma gonadotrofo	10-20	LH/FSH/ASU
	Oncocitoma	10-15	LH/FSH/ASU
Adenomas sin producción demostrada	Adenoma nulo	<5	-
	Inclasificado	<1	-

GH: hormona de crecimiento; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotrona; ACTH: hormona corticotropa; LH: hormona luteotropa; FSH: hormona foliculotropa; ASU: subunidad alfa.

Referencias

1. WHO: Tumours of the pituitary gland. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Edited by DeLellis RA LR, Heitz PU, Eng Ch., 2004, pp 9-47
2. Kovacs K, Horvath E, Vidal S: Classification of pituitary adenomas. J Neurooncol 2001, 54:121-127
3. Heaney AP, Melmed S: Molecular targets in pituitary tumours. Nat Rev Cancer 2004, 4:285-295