



ORIGINAL

Adenomas hipofisarios atípicos: experiencia de 10 años en un centro de referencia de Portugal



F. Tortosa^{a,b,*} y S.M. Webb^b

^a Servicio de Anatomía Patológica, CHLN, EPE, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

^b Departamento de Medicina/Endocrinología, Hospital Sant Pau, IIB-Sant Pau, Centro de Investigación Biomédica En Red de Enfermedades Raras (CIBERER, Unidad 747), ISCIII, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

Recibido el 20 de febrero de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

Accesible en línea el 20 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Adenoma hipofisario;
Atípico;
Antígeno Ki67

Resumen

Introducción: Los tumores hipofisarios primarios son clasificados por la Organización Mundial de la Salud como adenoma típico, adenoma atípico y carcinoma. Existen datos limitados sobre la incidencia y la prevalencia de tumores hipofisarios, siendo en Portugal escasos, obsoletos o inexistentes. Presentamos un estudio que evalúa los adenomas hipofisarios (AH) basado en la población de Lisboa, cuyo objetivo es describir la prevalencia de todos los subgrupos, revisando la incidencia de este tipo histopatológico «atípico» y su correlación con el subtipo de tumor, invasión y recurrencia.

Pacientes y métodos: Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de AH entre 2004 y 2013, en el Hospital Universitario de Santa Maria (Lisboa), un centro de referencia nacional.

Resultados: De 220 AH diagnosticados, 28 (12,7%) cumplían criterios de lesiones atípicas, 23 de los cuales (82,1%) fueron macroadenomas y 13 (46,4%) mostraron radiológicamente evidencia de invasión. La edad osciló entre 29-81 años (media 53,4 años). Once pacientes (39,3%) tenían tumores funcionantes. Dieciséis (57,1%) de los 28 pacientes presentaron tumores recurrentes; en 100 de los adenomas diagnosticados, con seguimiento superior a 5 años, se observó una tasa de recurrencia en AH atípicos hasta 7 veces superior. En estudios inmunohistoquímicos destacaron los positivos a ACTH (28,6%), a gonadotrofinas (25%) y a prolactina (17,9%). El índice proliferativo (Ki67) varió entre el 3 y el 25% (media 6,4%).

Conclusiones: Los AH atípicos corresponden al 12,7% de los AH resecaados, tendiendo a ser macroadenomas, invasivos y recurrentes. No encontramos diferencias entre AH típicos y atípicos en cuanto al potencial metastásico.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscotortosa.pathology@gmail.com (F. Tortosa).

KEYWORDS

Pituitary adenoma;
Atypical;
Antigen Ki-67

Atypical pituitary adenomas: 10 years of experience in a reference centre in Portugal**Abstract**

Introduction: Primary pituitary tumours are classified by the World Health Organization as typical adenoma, atypical adenoma, or carcinoma. Information on the incidence and prevalence of these pituitary tumours is limited, and these data in Portugal are scarce, obsolete, or non-existent. Our study evaluates pituitary adenomas (PA) in the population of Lisbon, and it aims to describe the prevalence of all subgroups in order to revise the incidence of the 'atypical' histological type and its correlation to tumour subtype, invasion, and recurrence.

Patients and methods: A retrospective, descriptive analysis of patients with PA diagnosed between 2004 and 2013 was performed at Santa Maria University Hospital, a national reference centre.

Results: Of the 220 PA cases diagnosed, 28 (12.7%) fulfilled criteria for atypical lesions, and within that group, 23 were macroadenomas (82.1%) and 13 showed radiological evidence of invasion (46.4%). Ages ranged from 29 and 81 years (mean, 53.4 years). Eleven patients (39.3%) had functional tumours. Sixteen of the 28 patients (57.1%) experienced tumour recurrences; in the 100 adenomas monitored for more than 5 years, the recurrence rate in atypical PA was 7 times higher than in typical PA. Immunohistochemically, 28.6% of the tumours stained positively for ACTH, 25% for gonadotrophins, and 17.9% for prolactin. The proliferation index (Ki67) ranged from 3% and 25% (mean, 6.4%).

Conclusions: Atypical PAs make up 12.7% of all surgically treated PA cases, and they tend to be invasive and recurrent macroadenomas. We found no differences in metastatic potential between typical and atypical PA.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores de la hipófisis representan 10 a 15% de los tumores cerebrales¹. El adenoma hipofisario (AH) es la neoplasia sellar más común², representando el tercer tumor intracranial primario más frecuente en neurocirugía, superado por gliomas y meningiomas¹. Estudios recientes demuestran un aumento en la prevalencia de los AH hasta 4 veces superior a lo que se pensaba^{3,4}. Los datos sobre incidencia de AH son escasos, y las series basadas en resonancia magnética (RM) y en autopsias son discordantes con las series quirúrgicas de centros terciarios.

Los AH corresponden a una proliferación monoclonal de células adenohipofisarias, más frecuentes en mujeres, especialmente entre la 3.^a y 6.^a década, aunque puede afectar a cualquier grupo etario^{1,5}. Los AH no son homogéneos; cada subtipo tiene su propia presentación clínica, secreción hormonal, tendencia para la invasividad, características histopatológicas, pronóstico y tratamiento⁶.

Desde la primera clasificación morfológica propuesta por Cushing en 1912, se han realizado numerosos intentos para clasificar histológicamente los AH. Esta clasificación se basa en: a) criterios histológicos, aunque esta clasificación tinte con hematoxilina-eosina (HE) no se correlaciona con el estado funcional de los tumores; sin embargo, la información que aporta continúa siendo valiosa, al permitir el diagnóstico diferencial con otras patologías, la evaluación de atipia celular o actividad mitótica, así como la presencia de hemorragia o necrosis; b) criterios inmunohistoquímicos, considerado el *gold standard* del diagnóstico, para el estudio de las principales hormonas hipofisarias —PRL, GH, ACTH,

FSH, LH y TSH—, al que se puede añadir alfa-subunidad de las glucoproteínas (FSH, LH y TSH); c) criterios ultraestructurales, aunque la microscopía electrónica, una técnica costosa y larga, no se realiza de rutina⁷; d) criterios clínicos y bioquímicos, como la presentación clínica y la función hipofisaria para conocer si es o no funcionante; e) criterios de imagen, para definir el tamaño tumoral y su extensión sellar y extrasellar, y e) los hallazgos quirúrgicos.

El aspecto más controvertido de la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2004)⁸ es la introducción de un sistema para graduar los tumores endocrinos primarios de la hipófisis. Estos tumores se clasifican como adenoma típico (ICD 8272/0), adenoma atípico (ICD 8272/1) y carcinoma hipofisario (ICD 8272/3)⁸. La mayoría de los AH son típicos, con características histológicas «blandas», figuras de mitosis infrecuentes y un índice proliferativo (Ki67) inferior al 3%. Los AH atípicos muestran un comportamiento *borderline* o incierto, con características morfológicas atípicas indicativas de comportamiento agresivo (como crecimiento invasivo), un índice mitótico elevado, un índice de proliferación celular (Ki67) superior al 3% y extensa inmunoposividad para la proteína p53. Sin embargo, las diferencias entre adenomas «típicos» y «atípicos» no están claramente definidas. No existen criterios morfológicos para distinguir los AH atípicos localmente agresivos de los carcinomas cuando el tumor está limitado a la silla turca⁹. Las características morfológicas estándar asociadas a malignidad (hipercelularidad, pleomorfismo nuclear y celular, actividad mitótica aumentada, necrosis e invasión dural/ósea) suelen estar presentes en el carcinoma hipofisario, pero no son necesariamente diagnósticas. El mecanismo

de progresión de los AH a tumores más agresivos e invasivos no está totalmente dilucidado; no se ha demostrado un *continuum* desde adenoma «típico» a adenoma «atípico» y carcinoma. El desarrollo de un carcinoma hipofisario a partir de un adenoma (transformación maligna) es excepcional y en la actualidad se carece de datos sobre esa secuencia^{10,11}.

Desde 2004 algunos estudios han aportado su experiencia clínica con esta nueva clasificación, y pocos determinan la incidencia, el subtipo de tumor y las características clínico-patológicas de los AH «atípicos»^{5,12,13}.

El objetivo del presente estudio es identificar la incidencia, las características clínico-histopatológicas, las recurrencias clínicas, la invasión local y el seguimiento postoperatorio de los AH diagnosticados en un centro de referencia de Portugal en los últimos 10 años, sobre todo de aquellos que histopatológicamente satisfacen los criterios para ser llamados «atípicos»⁸.

Pacientes y métodos

Este estudio retrospectivo se ha realizado en el Hospital Universitario de Santa Maria en Lisboa, un centro de referencia en Portugal, con larga tradición neuroquirúrgica. La población de referencia de Lisboa es de 545.245 habitantes con un área metropolitana de 2.250.533 habitantes¹⁴, en una superficie de 2.957,4 km², y corresponde al 27% de la población del país. Se incluyó a los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente por vía endonasal transesfenoidal con confirmación histológica desde el 1 de enero del 2004 hasta el 31 de diciembre del 2013. Los criterios generales para intervenir los AH en nuestro centro fueron: aquellos tumores que generaban acromegalia o enfermedad de Cushing, macroadenomas clínicamente no funcionantes, sobre todo aquellos que ocasionaban alteraciones compresivas sobre estructuras vecinas (afectación del campo visual, afectación de pares craneales, cefalea, etc.) y los prolactinomas con clínica compresiva que no respondieron rápidamente al tratamiento médico, o con intolerancia a la medicación dopaminérgica.

Se revisaron retrospectivamente un total de 235 pacientes, de los cuales se excluyó a 15 pacientes con tumores no endocrinos, otras lesiones de la región sellar no adenomatosas y procesos inflamatorios, quedando un total de 220 pacientes con AH, de los que se revisaron los expedientes clínicos, datos de laboratorio, radiológicos y patológicos. Los AH se clasificaron según la versión de 2004 de la OMS sobre tumores de órganos endocrinos⁸. De los 220 adenomas, 28 casos presentaban rasgos morfológicos sugestivos de mayor agresividad biológica (como pleomorfismo nuclear), actividad mitótica elevada, índices de proliferación celular (Ki67) superiores al 3% y extensa inmunopositividad para la proteína p53, cumpliendo los criterios de adenoma «atípico» según esta clasificación. Se han propuesto otros parámetros como la catepsina B o la MMP-9 (metaloproteasa-9)¹⁵, evaluación de la actividad proliferativa usando marcadores antiapoptóticos como el bcl-2, análisis de índices de DNA topoisomerasa II-alfa, expresión de ciclo-oxigenasa II, detección de la expresión de telomerasa o, estudios con galectina-3. Pero, desafortunadamente, ninguno ha mostrado mayor utilidad como

marcador del comportamiento biológico que el subtipo histológico basado en el contenido hormonal y la estructura celular, que continúan siendo los mejores marcadores predictivos independientes del comportamiento agresivo^{16,17}. La ausencia del gen p53, la disminución en la expresión del gen nm23 y las anomalías de la p27, el análisis de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor receptor 4* (FGFR4), *pituitary tumor transforming gene* (PTTG), deleciones en el cromosoma 11 y perfil de micro-RNAs también se han propuesto para valorar la agresividad de estos tumores, pero no se han contemplado hasta ahora dentro de los criterios para la clasificación de los AH¹⁵⁻¹⁸.

El tamaño del tumor se determinó por RM, clasificándolos como microadenomas (≤ 1 cm), macroadenomas (>1 y ≤ 4 cm) o adenomas gigantes (> 4 cm). Se definió la invasión tumoral por las características de la RM preoperatoria. En esta se evaluó la invasión del seno cavernoso de acuerdo con la clasificación de Knosp et al.¹⁹. Esta clasificación se define por la relación de las líneas carótidas con los límites de la invasión. Estos autores proponen la clasificación de los tumores en cinco grados (de 0 a 4) de acuerdo con los siguientes criterios: grado 0, el tumor no invade el seno cavernoso, estando preservadas todas las estructuras anatómicas intracavernosas; grado 1, el tumor sobrepasa la tangente medial (definida como la tangente que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa) pero no sobrepasa la línea tangencial que une los 2 centros de la carótida supra e intracavernosa; grado 2, el tumor se extiende por fuera de la línea intercarotídea, pero no sobrepasa la tangente lateral de la carótida intrasupracavernosa; grado 3, el tumor se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa, y grado 4, el tumor envuelve totalmente la carótida intracavernosa, estando todos los compartimientos venosos obliterados. Se evaluaron los niveles hormonales previos y posteriores a la cirugía, antecedentes de cirugía hipofisaria previa, tratamiento adicional y recurrencias postoperatorias durante el seguimiento, definidas por la reaparición del tumor en RM para adenomas no funcionantes y por la hipersecreción hormonal para los funcionantes.

El estudio histoquímico (HE y reticulina) e inmunohistoquímico (PRL, GH, ACTH, FSH, LH, alfa-subunidad, TSH, Ki67 y p53) se realizó en secciones fijadas con formalina y embebidas en parafina. Se realizaron secciones de 2 micras (para HE), 4 micras (para coloración de reticulina) y 2 micras (para estudio inmunohistoquímico), que fueron desparafinadas. Para la inmunohistoquímica fueron sometidas a recuperación antigénica e incubadas con anticuerpos individuales dirigidos contra hormonas hipofisarias específicas o proteínas celulares (tabla 1). El índice de proliferación celular (Ki67) se calculó como el porcentaje de núcleos positivos en 500 a 2000 células tumorales en las áreas de mayor inmunopositividad, analizados en microscopio óptico con aumento de 400 \times . En casos equívocos, se calculó también con la ayuda de un *software* procesador de imagen de análisis inmunohistoquímico, método que comparado con el porcentaje calculado por un patólogo con experiencia es coincidente en el 89,7% de los casos²⁰. Debido a la detección a veces equívoca de p53 y a la ausencia de un valor pronóstico de corte validado, se consideró como

Tabla 1 Anticuerpos utilizados, procedencia, dilución y clon

Anticuerpo frente a	Procedencia	Dilución	Clon
PRL	Dako	1:300	Policlonal
GH	Dako	1:400	Policlonal
ACTH	Dako	1:100	O2A3
FSH	Novocastra	1:25	INN-HFSH-60
LH	Dako	1:100	Policlonal
Alfa-subunidad	Novocastra	1:200	4E12
TSH	Serotec	1:50	AHP523
Ki67	Dako	1:150	MIB-1
p53	Novocastra	1:70	D07

positivo hallar más de 10 núcleos con positividad fuerte por 10 campos de grande ampliación (CGA) analizados en microscopio óptico con aumento de 400×, en concordancia con la propuesta anteriormente realizada de «células dispersas positivas aisladas»²¹.

El análisis estadístico se realizó con el *software* científico GraphPad Prism versión 6.05 (GraphPad Software, Inc. California, EE. UU.). Para comparar los datos categóricos se utilizó un test de Fisher exacto de 2 colas (bilateral), mientras que se utilizó una prueba *t* de Student no apareada para comparar subgrupos. La significación estadística se definió como un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Los 220 AH operados por vía endonasal transesfenoidal supondría una prevalencia del 9,8% y una incidencia en 2013 de 1,24 casos por 100.000 habitantes. La edad media al diagnóstico fue de $54 \pm 10,5$ años (rango 13 a 104 años), con 124 mujeres y 96 varones. Siguiendo la clasificación de la OMS⁸, 192 tumores (87,3%) fueron clasificados como AH típicos (fig. 1) y 28 (12,7%) como AH atípicos (fig. 2). No se detectó ningún carcinoma primario hipofisario.

De los 28 pacientes con AH atípicos, 14 (50%) eran mujeres. El rango de edad fue entre 29 y 81 años

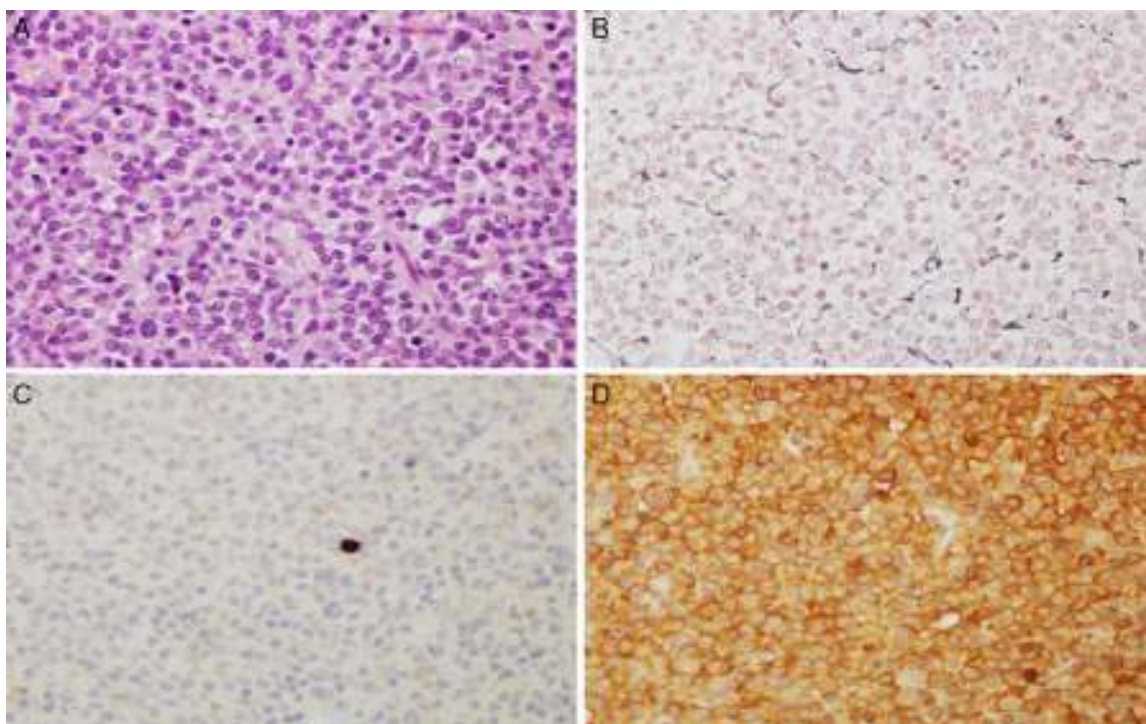


Figura 1 Imágenes microscópicas de un adenoma hipofisario típico positivo para GH. A) Se observa una proliferación en sábana de células monomórficas, con núcleos redondos u ovalados y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo (hematoxilina-eosina 200×). B) La técnica histoquímica de reticulina demuestra apagamiento de la arquitectura acinar adenohipofisaria habitual (Gomori reticulina 200×). C) El índice de proliferación celular es bajo (< 1%, Ki67 200×). D) El adenoma muestra fuerte inmunoreactividad citoplasmática para GH (GH 200×).

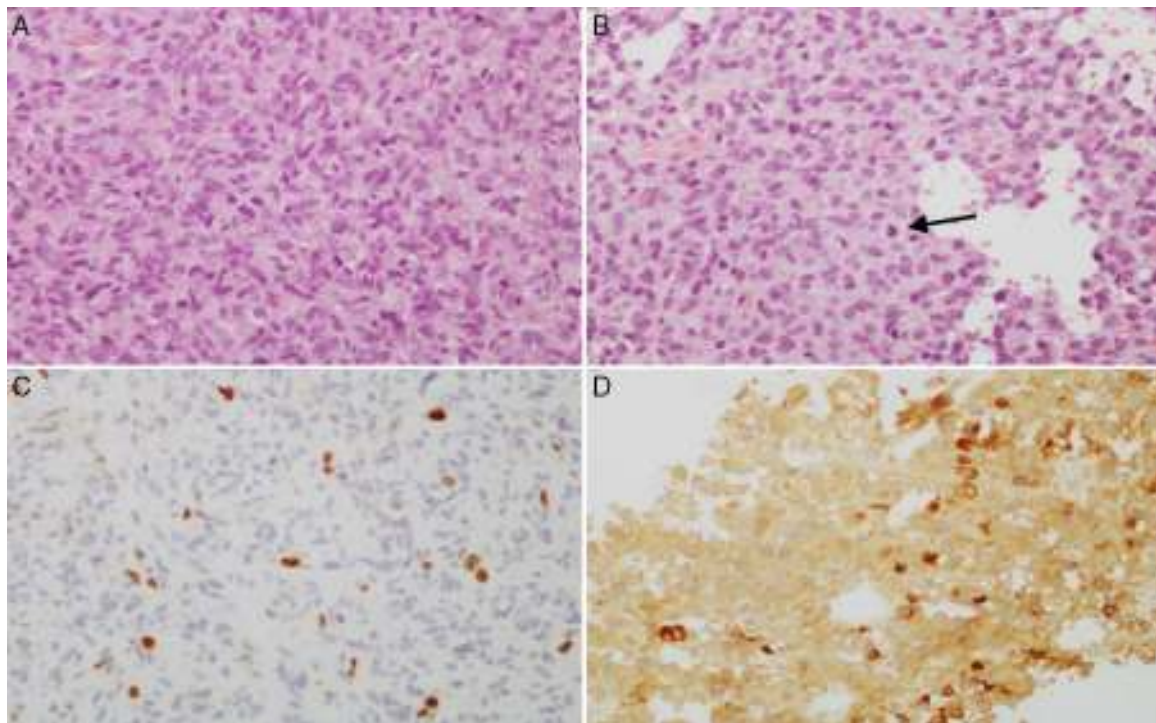


Figura 2 A y B) Imágenes microscópicas de un adenoma hipofisario atípico productor de prolactina. Se trata de un tumor moderada a densamente celular, compuesto por células de núcleo grande y ocasionalmente pleomórfico, nucléolo prominente y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo pálido. Se observan figuras mitóticas dispersas (flecha) (hematoxilina-eosina 200×). El adenoma muestra elevado índice de proliferación celular (4%) (C, Ki67 200×) e inmunoreactividad citoplasmática en algunas células para prolactina (D, PRL 200×).

Tabla 2 Características clínicas e histopatológicas de los 220 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal por un adenoma hipofisario

Características	Pacientes	N.º pacientes (%)		Valor p
		Adenoma típico	Adenoma atípico	
<i>N.º total de pacientes</i>	220 (100)	192 (87,3)	28 (12,7)	NA
<i>Edad media en años +/- DE (rango)</i>	54 ± 10,5 (13-104)	53,9 ± 10,5 (13-104)	53,4 ± 9,9 (29-81)	
<i>Sexo</i>				0,5422
Femenino	124 (56,4)	110 (57,3)	14 (50)	
Masculino	96 (43,6)	82 (42,7)	14 (50)	
<i>Tamaño del tumor</i>				0,0010
Microadenoma	103 (46,8)	98 (51)	5 (17,9)	
Macroadenoma	117 (53,2)	94 (49)	23 (82,1)	
<i>Extensión/invasión en RM</i>	38 (17,3)	25 (13)	13 (46,4)	0,0001
<i>Recurrencia</i>	36 (16,4)	20 (10,4)	16 (57,1)	0,0001
<i>Adenomas funcionales</i>	139 (63,2)	128 (66,7)	11 (39,3)	0,0065
<i>Apoplejía</i>	9 (4,1)	8 (4,2)	1 (3,6)	1,0000
<i>Subtipo histopatológico</i>				
PRL	24 (10,9)	19 (9,9)	5 (17,9)	0,2024
GH	22 (10)	22 (11,5)	0 (0)	0,0853
GH + otra positividad	38 (17,3)	34 (17,7)	4 (14,3)	0,7933
ACTH (enfermedad de Cushing)	37 (16,8)	31 (16,1)	6 (21,4)	0,5874
ACTH «silencioso»	7 (3,2)	5 (2,6)	2 (7,1)	0,2192
FSH/LH	59 (26,8)	52 (27,1)	7 (25)	1,0000
Null-cell adenoma	10 (4,6)	9 (4,7)	1 (3,6)	1,0000
TSH	23 (10,5)	20 (10,4)	3 (10,7)	1,0000

Significación estadística $p < 0,05$.

ACTH: *adrenocorticotrop hormone*; FSH: *follicle-stimulating hormone*; GH: *growth hormone*; LH: *luteinizing hormone*; NA: no atribuible; PRL: prolactina; RM: resonancia magnética; TSH: *thyroid-stimulating hormone*.

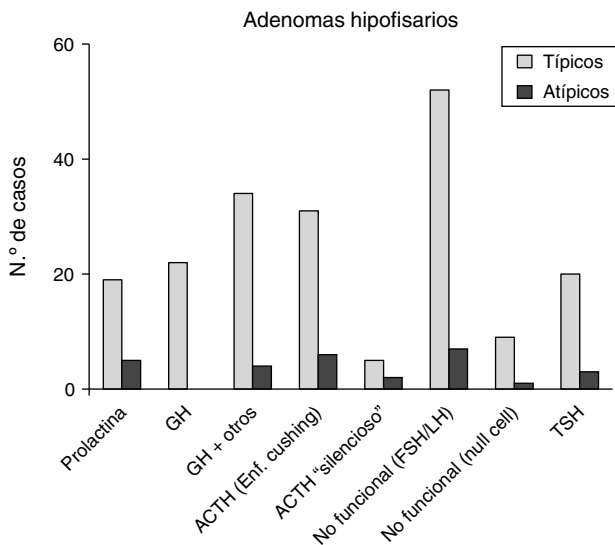


Figura 3 Distribución por subtipos de adenoma hipofisario. ACTH: *adrenocorticotropic hormone*; FSH: *follicle-stimulating hormone*; GH: *growth hormone*; LH: *luteinizing hormone*; TSH: *thyroid-stimulating hormone*.

(media $53,4 \pm 9,9$ años). Veintitrés pacientes (82,1%) tenían macroadenomas, con invasión del tejido circundante en estudios neurorradiológicos preoperatorios en 13 casos (46,4%). Once (39,3%) eran tumores funcionantes (4 casos de acromegalia, 6 con enfermedad de Cushing y uno secretor de TSH con hipertiroidismo). Un caso se presentó como apoplejía hipofisaria. El análisis inmunohistoquímico mostró positividad a ACTH en 8 (28,6%), de los que 6 correspondían clínicamente a enfermedad de Cushing y 2 eran «silenciosos»; en 7 AH clínicamente no secretores se comprobó positividad para gonadotrofinas (25%) y 5 casos fueron inmunohistoquímicamente positivos a prolactina (17,9%) (fig. 3 y tabla 2). El índice de proliferación celular (Ki67) fue entre el 3 y el 25% de las células tumorales, con un valor promedio de 6,4% (osciló entre el 3 y el 5% en 17, el 5 y el 10% en 10 y entre el 20 y el 25% en un paciente).

Se presentaron recurrencias en 36 de los 220 AH (16,4%) tras un plazo medio de $56,2 \pm 31,4$ meses (con rango de 3 a 312 meses); 20 correspondían a AH típicos (20/192, 10,4%), de los que 2 correspondían a macroadenomas clínicamente no funcionantes pero positivos para prolactina, 2 de acromegalia por macroadenomas positivos a GH, 4 microadenomas causantes de enfermedad de Cushing y un macroadenoma clínicamente «silencioso» positivos a ACTH, 6 macroadenomas clínicamente no secretores con positividad inmunohistoquímica para gonadotrofinas y otros 5 macroadenomas clínicamente no secretores con positividad para TSH, uno de los cuales se presentó como apoplejía hipofisaria.

Dieciséis de los 28 AH atípicos (16/28, 57,1%) presentaron recurrencias; de estos, 12 eran clínicamente no secretores (75%), en los que la inmunohistoquímica fue positiva para prolactina en 3 (todos macroadenomas), para ACTH en 2 macroadenomas («silenciosos»), para gonadotrofinas en 5 macroadenomas, un macroadenoma con positividad para TSH y 1 macroadenoma calificado de *null-cell adenoma* (que son aquellos caracterizados por la ausencia de

inmunorreactividad a todos los marcadores hormonales específicos de diferenciación de células de la adenohipofisis); 3 casos (2 microadenomas y un macroadenoma con apoplejía hipofisaria) se presentaron clínicamente como enfermedad de Cushing positivos a ACTH, y hubo un macroadenoma secretor de TSH con hipertiroidismo (tabla 3).

En los 100 AH que fueron seguidos más de 5 años, también se comprobaron más recidivas en los AH atípicos (8/13; 61,5%) que en los AH típicos (7/87; 8%; $p < 0,0001$).

Los factores preoperatorios que se correlacionaron con mayor probabilidad de AH atípico fueron el tamaño tumoral (49% de macroadenomas en los AH típicos vs. 82,1% en los atípicos, $p = 0,0010$), la evidencia de invasión en estudios de neuroimagen (13% para los típicos vs. 46,4% para los atípicos, $p = 0,0001$) y el ser clínicamente secretores (66,7% para los típicos vs. 39,3% para los atípicos, $p = 0,0065$). No se observaron diferencias en la edad, el sexo, la presentación como apoplejía hipofisaria y el subtipo histológico entre AH típicos y atípicos.

En cuanto a la invasión local, un 12% de los AH típicos (3/25) mostraron invasión infraselar (2 con acromegalia con positividad para GH y un macroadenoma no secretor con positividad inmunohistoquímica para prolactina); un 88% (22/25) presentó invasión supraselar (un con acromegalia con positividad para GH y 21 macroadenomas no secretores: 4 con positividad inmunohistoquímica para prolactina, uno positivo para ACTH, 12 positivos para gonadotrofinas y 4 para TSH).

En cuanto a la invasión local de los AH atípicos, de los 13 que la presentaron, 12 (92,3%) eran macroadenomas y un microadenoma (positivo a prolactina); un 23,1% (3/13) mostró invasión infraselar con erosión del suelo de la silla turca (uno acromegalia con positividad a GH y TSH, uno enfermedad de Cushing con positividad a ACTH y uno *null-cell adenoma*); el 69,2% (9/13) presentó invasión supraselar (uno correspondía a una acromegalia con positividad a GH, PRL y TSH, y 8 eran clínicamente no funcionantes, de los que 2 eran positivos a prolactina, 2 eran positivos a ACTH clínicamente «silenciosos», 3 a gonadotrofinas y uno a TSH); un macroadenoma no secretor positivo a prolactina (7,7%) invadía el seno cavernoso derecho (fig. 4).

Discusión

Aunque la mayoría de los AH presentan un fenotipo benigno²², un pequeño subgrupo exhibe una presentación intermedia, entre actividad biológica benigna y maligna, con más crecimiento localmente agresivo, capacidad de invadir el seno esfenoidal o cavernoso, crecimiento supraselar y recidivas.

En esta serie de AH diagnosticados en un centro de referencia en Portugal en los últimos 10 años, hemos observado una incidencia de AH atípicos en el 12,7% (28/220) de los pacientes operados, de los cuales el 39,3% eran hormonalmente funcionantes (4 casos de acromegalia, 6 con enfermedad de Cushing y uno secretor de TSH con hipertiroidismo), el 82,1% macroadenomas y el 46,4% mostraba evidencia de invasión a estructuras adyacentes. Scheithauer et al. (2006) identificaron 6 casos de AH atípico de un total de 78 AH (14,7%), Zada et al. (2011) identificaron 18 casos de

Tabla 3 Perfil clínico e inmunohistoquímico de los 36 pacientes que presentaron recurrencia tumoral

Características	N.º de pacientes		
	Pacientes	AH típico	AH atípico
N.º total de pacientes	36	20	16
<i>Tamaño del tumor</i>			
Microadenoma	6	4	2
Macroadenoma	30	16	14
<i>Clínica</i>			
Acromegalia	2	2	0
Enfermedad de Cushing	7	4	3
Hipertiroidismo	1	0	1
No funcionantes	26	14	12
<i>Subtipo inmunohistoquímico</i>			
PRL	5	2	3
GH	2	2	0
ACTH	10	5	5
FSH/LH	11	6	5
<i>Null-cell adenoma</i>	1	0	1
TSH	7	5	2

ACTH: *adrenocorticotropic hormone*; AH: adenoma hipofisario; FSH: *follicle-stimulating hormone*; GH: *growth hormone*; LH: *luteinizing hormone*; PRL: prolactina; TSH: *thyroid-stimulating hormone*.

un total de 121 AH (14,8%) y Yildirim et al. (2013) identificaron 13 casos de AH atípico de un total de 146 AH (8,9%)^{5,12,13}. Nuestro estudio reveló 28 casos de AH atípico de un total de 220 AH (12,7%), un porcentaje en concordancia con estos datos de la literatura, confirmando que los AH atípicos no son tan infrecuentes como previamente se pensaba²³.

En cuanto al subtipo, los AH atípicos más frecuentes a nivel clínico fueron los secretores de ACTH (6 con enfermedad de Cushing), seguidos de los secretores de GH (4 casos

de acromegalia). A nivel histopatológico, los AH atípicos más frecuentes también fueron los positivos a ACTH (28,6%), seguidos de los positivos a gonadotrofinas (25%) y a prolactina (17,9%), representando estos el 71,5% del total. Todos los adenomas positivos a GH correspondían a acromegalia y mostraron también inmunorreactividad para otras líneas celulares, sobre todo PRL y TSH. Los hallazgos de Zada et al. (2011) y de Saeger et al. (2007) muestran que los AH atípicos más comunes son los secretores de GH, los no secretores y

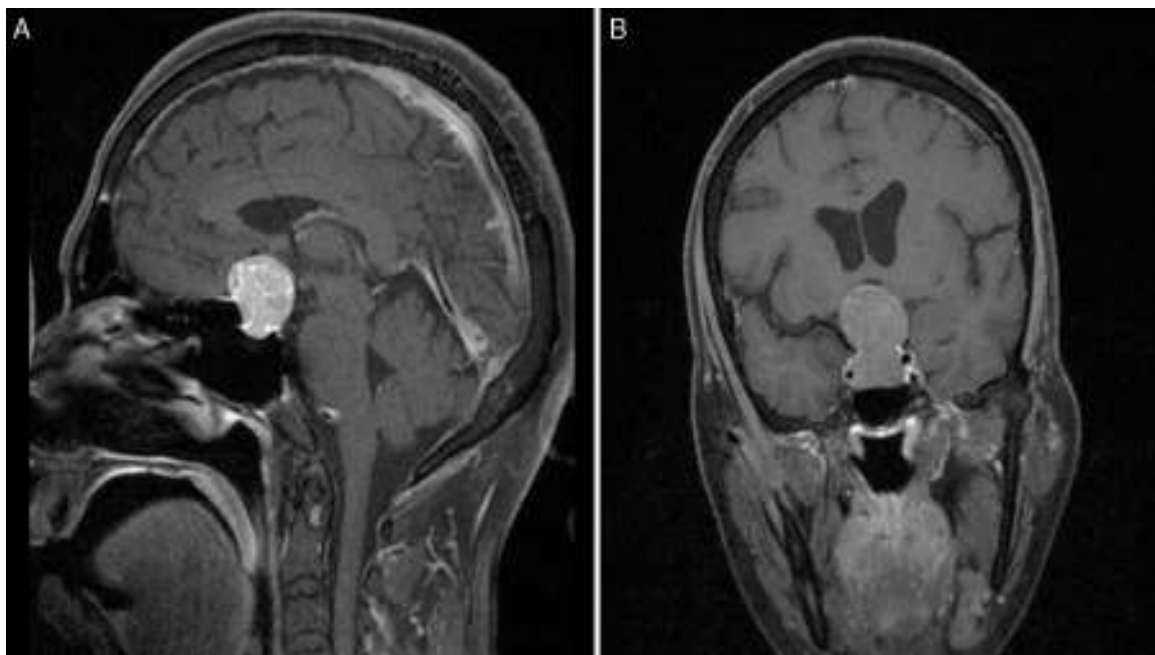


Figura 4 Imágenes preoperatorias de resonancia magnética poscontraste en T1 sagital (A) y coronal (B), obtenidas en un paciente con macroadenoma atípico, grado 4 según la clasificación de Knosp. Nótese la alta propensión a la extensión supraselar y bilateral al seno cavernoso, la erosión del dorso de la silla turca y la presencia de hidrocefalia secundaria tumoral.

los secretores de ACTH, siendo estos más del 70% de todos los casos^{12,23}. En nuestra serie, estos adenomas suponen el 67,9% del total.

El Ki67, un antígeno de proliferación, podría contribuir a delimitar un grupo de adenomas de comportamiento localmente más agresivo. Su positividad suele ser baja (< 3%)²⁵. Para algunos autores, una elevación de este antígeno se correlaciona con mayor velocidad de crecimiento, invasión y recurrencia tumoral¹², aunque otros estudios no lo han demostrado^{24,25}. Tres publicaciones recientes^{11,22,26} apoyan el concepto de que solo un alto índice proliferativo Ki67 de más del 20-30%, independientemente del tamaño del tumor y la presencia o ausencia de invasión local, indica la presencia de un carcinoma *in situ*²⁷, o un carcinoma hipofisario premetastásico en «fase selar»⁵.

El nuevo sistema para graduar los tumores endocrinos hipofisarios primarios introducido por la OMS en 2004 no establece claramente las diferencias entre tumores típicos y atípicos; parámetros como el recuento del número de mitosis y la lectura de la positividad inmunohistoquímica para p53 carecen de valores de corte validados. Por ello, algunos laboratorios no analizan rutinariamente el Ki67 y p53, ya que no siempre existe paralelismo entre estos resultados y la evolución clínica de los tumores. De todas formas, según esta clasificación de la OMS es imprescindible su determinación para catalogar un AH como atípico. Cabe preguntarse sobre la influencia que estos marcadores tienen en la actitud terapéutica, ya que el clínico podría tener una actitud más conservadora ante un paciente con un tumor secretor activo poscirugía, invasivo, no curable quirúrgicamente, con raras figuras de mitosis e índices bajos del Ki67 y p53, que ante un paciente con un tumor reseado completamente según la evaluación neurorradiológica postoperatoria, en el que el estudio histopatológico informa de un elevado número de mitosis y un índice proliferativo Ki67 alto con inmunorreactividad intensa para p53. Es obvio que el diagnóstico diferencial entre un tumor benigno agresivo y un tumor maligno en estadio inicial puede ser difícil, como ocurre en casi toda la patología endocrina.

El estudio de Thapar et al. de 1996 puso de manifiesto que el aumento del Ki67 por encima del 3% era significativo para diferenciar AH invasivos de no invasivos y fue aceptado por la OMS; reportó un umbral promedio para el índice proliferativo Ki67 en adenomas invasivos del 4,66%²⁸. Zada et al. describieron un índice Ki67 entre un 3 y un 20% con un valor medio de 7%¹² y Yildirim et al. un índice Ki67 entre un 3 y un 10% con un valor medio del 4,7%¹³. Nuestros hallazgos son consistentes con los estudios previos, una vez que el índice proliferativo Ki67 varió entre el 3 y el 25%, con un valor medio del 6,4%.

En nuestro estudio se presentaron recurrencias en 36 de los 220 AH (16,4%) de las cuales 20 correspondían a AH típicos (20/192, 10,4%) y 16 a AH atípicos (16/28, 57,1%). En 100 de los AH diagnosticados con seguimiento superior a 5 años se observó una tasa de recurrencia en AH atípicos hasta 7,6 veces superior (AH atípicos 8/13; 61,5% vs. AH típicos 7/87; 8%).

Como en otros estudios, los factores preoperatorios que se correlacionaron con mayor probabilidad de AH atípico fueron el mayor tamaño tumoral, la evidencia de invasión en estudios de neuroimagen y ser clínicamente no secretores^{12,13}.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio actualizado y amplio en la estimación de la prevalencia de los AH realizado en Portugal, constituyendo la primera serie de AH atípicos en este país. También es una de las más largas a nivel mundial, proporcionando una clasificación de los subtipos histológicos, el grado de invasividad y la recurrencia en estos tumores. Se demuestra que los AH atípicos presentan tasas más altas de recurrencia, aunque no hay evidencia de que sean más propensos a presentar transformación maligna o que posean mayor potencial metastásico.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Agradecimientos

Agradecemos a la profesora Dra. Yasmin Fernandes, por la cortesía en la interpretación y cesión de las imágenes de RM.

Bibliografía

- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States 2006-2010. *Neuro-Oncol.* 2013;15(Suppl. 2):ii1-56.
- Perrin R, Patil S, Perry A. Pituitary gland. En: Humphrey P, editor. *The Washington manual of surgical pathology*. 2nd ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: p. 446.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass J. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol.* 2010;72:377-82.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769-75.
- Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery.* 2006;59:341-53.
- Kleinschmidt-DeMasters BK. Pituitary gland. En: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, 10th ed. Edinburgh: Mosby; 2011: p. 2441.
- Trouillas J, Roy P, Sturn N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Vignat G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: A multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol.* 2013;126:123-35.
- Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, Farrel WE, Asa SL, Trouillas J, et al. Tumours of the pituitary gland. En: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editores. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9.
- Pernicone PJ, Scheithauer BW. Invasive pituitary adenoma and pituitary carcinoma. En: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW,

- Lloyd RV, editores. *Diagnosis and management of pituitary tumors*. Totowa: Humana Press; 2001. p. 369.
10. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: Case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:523–34.
 11. Pasquel FJ, Vincentelli C, Brat DJ, Oyesiku NM, Ioanescu AG. Pituitary carcinoma in situ. *Endocr Pract*. 2012;19:69–73.
 12. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws RE. Atypical pituitary adenomas: Incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg*. 2011;114:336–44.
 13. Yildirim AE, Divanlioglu D, Nacar OA, Dursun E, Sahinoglu M, Unal T, et al. Incidence, hormonal distribution and postoperative follow up of atypical pituitary adenomas. *Turk Neurosurg*. 2013;23:226–31.
 14. INE Portugal. Censos 2011. Resultados preliminares [consultado 26 Ene 2015]. Disponible en: http://www.ine.pt/scripts/flex_v10/Main.html
 15. Enseñat J, Ortega A, Topcewski T, Vilalta J, Obiols G, Mesa J, et al. Valor predictivo de la clasificación de Knosp en el grado de resección quirúrgica de los macroadenomas invasivos. Estudio prospectivo de una serie de 23 casos. *Neurocirugía*. 2006;17:519–26.
 16. Asa SL. Practical pituitary pathology: What does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1231–40.
 17. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2012;49:69–78.
 18. Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV, Cusimano M. Biomarkers of pituitary neoplasms: A review (Part II). *Neurosurgery*. 2010;67:1790–8.
 19. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurg*. 1993;33:610–7. See comment in PubMed Commons below.
 20. Borrecho G, Ortiz S, Tortosa F. Estudo da actividade proliferativa com Ki67 em adenomas hipofisários: O homem e a máquina [ponencia]. *Actas del XIII Congreso Técnico de Anatomía Patológica*; 2012, May 25-27; Figueira da Foz. Portugal: Associação Portuguesa de Técnicos de Anatomia Patológica (APTAP); 2012.
 21. Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte ET. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol*. 2008;39(5 Suppl):758–66.
 22. Mamelak AN, Carmichael JD, Park P, Bannykh S, Fan X, Bonert HV. Atypical pituitary adenoma with malignant features. *Pituitary*. 2011;14:92–7.
 23. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:203–16.
 24. Aranda FI, Niveiro de Jaime M, Peiró G, Alenda C, Picó A. Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con Ki-67. *Rev Esp Patol*. 2007;40:225–31.
 25. Amar AP, Hinton DR, Krieger MD, Weiss MH. Invasive pituitary adenomas: Significance of proliferation parameters. *Pituitary*. 1999;2:117–212.
 26. Dudziak K, Honegger J, Bornemann A, Horger M, Mussig K. Pituitary carcinoma with malignant growth from first presentation and fulminant clinical course —case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2665–9.
 27. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: Difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3649–60.
 28. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: An analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery*. 1996;38:99–107.