

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**



**“CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS  
MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN  
PITUITARIOS ESPECÍFICOS DE LINAJE Y MARCADORES HORMONALES”**

**POR**

**DRA. ROSARIO DEL CARMEN MEDELLÍN VALLEJO**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**MONTERREY, N.L., MÉXICO**

**DICIEMBRE 2024**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA**



**“CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS  
MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN  
PITUITARIOS ESPECÍFICOS DE LINAJE Y MARCADORES HORMONALES”**

**POR**

**DRA. ROSARIO DEL CARMEN MEDELLÍN VALLEJO**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**DIRECTORA: DRA. BÁRBARA SÁENZ IBARRA**

**CODIRECTOR: DR. MED. MARCO ANTONIO PONCE CAMACHO**

**MONTERREY, N.L., MÉXICO**

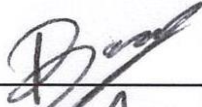
**DICIEMBRE 2024**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELETUERO GONZÁLEZ"**  
**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA**

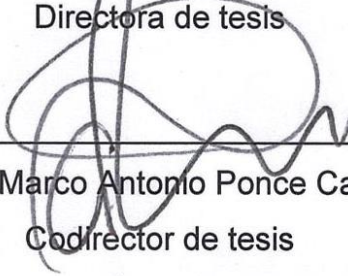
**"CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS MEDIANTE  
INMUNOHISTOQUÍMICA PARA FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN PITUITARIOS  
ESPECÍFICOS DE LINAJE Y MARCADORES HORMONALES"**

Aprobación de Tesis



---

Dra. Bárbara Sáenz Ibarra  
Directora de tesis



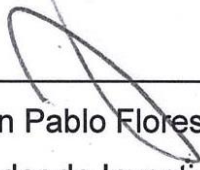
---

Dr. Med. Marco Antonio Ponce Camacho  
Codirector de tesis



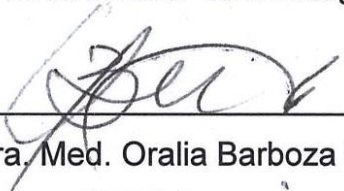
---

Dra. Natalia Vilches Cisneros  
Coordinadora de enseñanza



---

Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez  
Coordinador de Investigación



---

Dra. Med. Oralia Barboza Quintana  
Jefe del Servicio



---

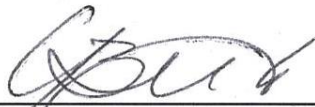
Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

**“CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS MEDIANTE  
INMUNOHISTOQUÍMICA PARA FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN PITUITARIOS  
ESPECÍFICOS DE LINAJE Y MARCADORES HORMONALES”**

**PRESENTADA POR:**

**DRA. ROSARIO DEL CARMEN MEDELLÍN VALLEJO**

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA  
PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ  
ELEUTERIO GONZÁLEZ”, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA. BÁRBARA SÁENZ  
IBARRA Y LA CODIRECCIÓN DEL DR. MED. MARCO ANTONIO PONCE CAMACHO



---

Dra. Med. Oralia Barboza Quintana

Jefe del Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología

DICIEMBRE 2024

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada a mi familia y amigos, cuyo apoyo me ha mantenido anclada ante la inmensidad de un futuro incierto. A mis profesores y compañeros mayores, cuya guía no solo me ha llevado por el camino del conocimiento, sino que también me ha demostrado que, en la búsqueda de respuestas, la duda y la incertidumbre son compañeras inevitables. A mis compañeros de residencia, con quienes he pasado horas interminables frente al microscopio, desentrañando casos que a veces parecen indescifrables. Es en esos momentos, cuando la certeza se desvanece, que encontramos breves destellos de significado en el *going (to) fishing*.

No puedo dejar de mencionar el entorno competitivo que, de manera insidiosa, ha forjado nuestra profesión. En un sistema donde a menudo se confunde excelencia con una lucha narcisista por destacar, he aprendido que la verdadera competencia no reside en superar al otro, sino en no perderse a uno mismo en el proceso. La residencia médica y la necesidad de realizar esta tesis, aunque enmarcadas en el gran engranaje de un sistema que parece repetir ciclos interminables, han sido un viaje personal hacia la comprensión de la resiliencia humana.

Finalmente, dedico este trabajo a aquellos que nos han abandonado en el camino, cuya ausencia nos recuerda lo efímero de la vida y la importancia de las huellas que dejan en nuestra historia. Este trabajo es un humilde recordatorio de que, en el gran esquema de las cosas, nuestras acciones pueden parecer insignificantes, pero es precisamente en esa insignificancia donde reside la verdadera libertad: la de construir un pequeño sentido en medio de la nada.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>11</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA PITUITARIA .....	13
2. REGULACIÓN Y FUNCIÓN ENDOCRINA DE HORMONAS PITUITARIAS ..	14
2.1. Hormona adrenocorticotropina .....	15
2.2. Hormonas luteinizante y foliculoestimulante .....	15
2.3. Hormona del crecimiento .....	16
2.4. Prolactina.....	17
2.5. Hormona estimulante de tiroides .....	17
<b>III. TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS.....</b>	<b>18</b>
1. EPIDEMIOLOGÍA .....	18
2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA .....	19
3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA .....	21
4. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN POR RMN .....	22
5. HISTOPATOLOGÍA .....	26
6. EVOLUCIÓN EN LA NOMENCLATURA .....	27
7. EVOLUCIÓN EN LA CLASIFICACIÓN Y SUBCLASIFICACIÓN .....	28
8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E INMUNOFENOTÍPICAS DE CADA LINAJE PITUITARIO .....	30
8.1 TNEpit de linaje SF-1 .....	30
8.2 TNEpit de linaje Tpit.....	31
8.3 TNEpit de linaje Pit-1 .....	33
9. TNEPIT SINCRÓNICOS Y PLURIHORMONALES.....	35
10. TNEPIT DE CÉLULAS NULAS.....	37
11. TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS AGRESIVOS .....	39
12. ABORDAJE, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO .....	41
<b>IV. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>V. METODOLOGÍA .....</b>	<b>43</b>

1.	HIPÓTESIS.....	43
2.	OBJETIVOS.....	43
3.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	44
	Diseño metodológico del estudio.....	44
	Población de estudio .....	44
	Búsqueda y selección de pacientes .....	45
	Datos clínicos y radiológicos .....	45
	Clasificación histopatológica.....	46
	Microarreglos de tejido .....	46
	Inmunohistoquímica .....	47
	Análisis estadístico .....	50
	<b>VI. RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
	<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>61</b>
	<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>66</b>
	<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>68</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación y subclasificación de tumores neuroendocrinos pituitarios .....	38
Tabla 2. Anticuerpos utilizados para estudio inmunohistoquímico de factores de transcripción y hormonas pituitarias. ....	48
Tabla 3. Características clínicas de pacientes con TNEpit.....	53
Tabla 4. Correlación entre manifestaciones clínicas y expresión de inmunohistoquímica .....	54
Tabla 5. Relación entre clasificación por medida de TNEpit y la expresión de marcadores para FTP y HP .....	54
Tabla 6. Características radiológicas de pacientes con TNEpit.....	55
Tabla 7. Frecuencia de categorías en clasificación de Hardy, en relación con expresión de IHQ para FTP y HP .....	56
Tabla 8. Frecuencia de categorías en clasificación de Knosp, en relación con expresión de IHQ para FTP y HP .....	56
Tabla 9. Características arquitecturales de TNEpit en relación con la expresión de IHQ .....	57
Tabla 10. Características citológicas de TNEpit en relación con la expresión de IHQ ..	57
Tabla 11. Correlación entre características histológicas sugestivas de crecimiento acelerado y expresión de IHQ .....	58
Tabla 12. Valor diagnóstico de marcadores de IHQ para HP en comparación con FTP	59



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de Knosp .....	24
Figura 2. Clasificación de Hardy.....	25
Figura 3. Escala modificada de Hardy-Wilson.....	25
Figura 4. Construcción automatizada de microarreglos de tejido .....	47
Figura 5. Corte y montaje de MAT para tinción por HyE e incubación automatizada de anticuerpos mediante equipo Ventana BenchMark XT.....	48
Figura 6. Patrones de inmunohistoquímica interpretados como positivos.....	49
Figura 7. Distribución por sexo de expresión positiva para FTP y HP .....	51
Figura 8. Distribución de edades de pacientes con TNEpit dentro de cada grupo de marcadores de IHQ .....	51
Figura 9. Tumor somatotropo escasamente granulado con coexpresión de SF-1 .....	52
Figura 10. Frecuencia de características histológicas de crecimiento acelerado, para cada patrón de expresión de FTP. ....	60
Figura 11. Clasificación de Hardy en cada grupo de patrones de expresión de FTP. ....	60
Figura 12. Clasificación de Knosp en cada grupo de patrones de expresión de FTP. ..	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
<b>ACI</b>	Arteria carótida interna
<b>ACTH</b>	Hormona adrenocorticotropa
<b>AP</b>	Adenoma pituitario
<b>CRH</b>	Hormona liberadora de corticotropina
<b>FSH</b>	Hormona foliculoestimulante
<b>FTP</b>	Factor de transcripción pituitario
<b>GH</b>	Hormona del crecimiento
<b>GHRH</b>	Hormona liberadora de hormona del crecimiento
<b>GnRH</b>	Hormona liberadora de gonadotropinas
<b>HyE</b>	Hematoxilina y Eosina
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
<b>LH</b>	Hormona luteinizante
<b>MAT</b>	Microarreglos de tejido
<b>MEN1</b>	Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1
<b>MEN4</b>	Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 4
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAS</b>	Ácido peryódico de Schiff
<b>Pit-1</b>	Factor de transcripción pituitario específico 1
<b>POMC</b>	Propiomelanocortina
<b>PRL</b>	Prolactina
<b>RH</b>	Receptores hormonales
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>SF-1</b>	Factor esteroideogénico 1
<b>SP</b>	Especificidad
<b>SS</b>	Sensibilidad
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TIDA</b>	Vía tuberoinfundibular dopaminérgica
<b>TNEpit</b>	Tumor neuroendocrino pituitario
<b>Tpit</b>	Factor de transcripción T-box
<b>TRH</b>	Hormona liberadora de tirotropina
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de tiroides
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo

## **I. RESUMEN**

Rosario del Carmen Medellín Vallejo  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Medicina

### **Título del estudio:**

Clasificación de tumores neuroendocrinos pituitarios mediante inmunohistoquímica para factores de transcripción pituitarios específicos de linaje y marcadores hormonales.

**Número de páginas:** 74

**Requisito para obtener el grado de especialista en Anatomía Patológica**

### **Introducción y Objetivos**

Los tumores neuroendocrinos de la pituitaria anterior representan una entidad heterogénea, cuyo diagnóstico y clasificación requiere de múltiples marcadores hormonales. La importancia de su subclasificación radica en la identificación de subtipos de alto riesgo. Los marcadores para factores de transcripción pituitarios han surgido como una herramienta simplificada y prometedora para la clasificación de estas neoplasias. El objetivo de esta tesis es evaluar las ventajas y limitaciones de los factores de transcripción pituitarios, proponiéndolos como una alternativa eficiente y de alto rendimiento frente al abordaje convencional.

### **Material y métodos**

Se incluyeron 54 pacientes con tumores neuroendocrinos pituitarios, diagnosticados entre enero 2018 y agosto 2023. Se seleccionaron entre 1 y 2 áreas representativas de tumor por caso, los cuales fueron extraídos de los bloques de parafina para la construcción de tres microarreglos de tejido, sobre los cuales se realizaron pruebas de inmunohistoquímica para factores de transcripción pituitarios, hormonas pituitarias y citoqueratina AE1/AE3. Se consideró positiva una inmunoreactividad en al menos 5% de las células tumorales, con patrón nuclear para los FTP y citoplasmático para las HP, y la expresión de CK AE1/AE3 fue evaluada cualitativamente en distintas categorías. Los datos clínicos, radiológicos e histopatológicos de estos pacientes fueron recabados en

una base de datos, sobre la cual se realizó análisis estadístico para valorar el rendimiento diagnóstico y utilidad de las pruebas.

## **Resultados**

El factor de transcripción más frecuentemente expresado fue SF-1 en 96.3%, seguido por Pit-1 en 27.8% y Tpit en 14.8%. La expresión de marcadores hormonales fue más variable, con 9.3% casos positivos para ACTH, 24.1% para LH, 25.9% para FSH, 22.2% para GH, 18.5% para PRL, y 9.3% para TSH. ACTH presentó una alta sensibilidad (95.7%) y VPN (89.8%), mientras que LH y FSH tuvieron baja sensibilidad (23.1% y 25%) pero alto VPP (92%), GH y PRL mostraron sensibilidad moderada (60 y 66.7%) y alta especificidad (94.9% y 97.4%), y TSH destacó por baja sensibilidad (26.7%) pero alta especificidad (97.4%). Al comparar la frecuencia de expresión para estos marcadores, sólo se encontró relación significativa entre los tumores expresores de ACTH y LH y su baja gradación dentro de las categorías de Hardy y Knosp. No se encontraron diferencias significativas entre la expresión de IHQ, en relación con las características histopatológicas y citológicas. Entre los casos se identificó un TNEpit de células nulas, además de 35.5% de casos con positividad multilínea, encontrándose combinaciones de SF-1 y Pit-1 en 22.2%, SF-1 y Tpit en 9.25%, y SF-1, Tpit y Pit-1 en 3.7%. Adicionalmente, con el uso de CK AE1/AE3 se pudieron identificar dos tumores somatotropos escasamente granulados, un tumor inmaduro de linaje Pit1, y un tumor plurihormonal maduro de linaje Pit1.

## **Contribuciones y conclusiones**

La subclasificación de tumores neuroendocrinos pituitarios permite ofrecer un pronóstico y tratamiento individualizados. Tradicionalmente, el abordaje mediante inmunohistoquímica para estas lesiones se ha centrado en el uso de múltiples marcadores hormonales, lo que implica un alto costo y tiempo de procesamiento. La variabilidad en el rendimiento diagnóstico de los marcadores de hormonas pituitarias se demuestra en nuestra población, y ha sido estudiada previamente en diversos estudios que pretenden desplazar su uso como un recurso secundario. El abordaje basado en factores de transcripción pituitarios ofrece la ventaja de reducir el número de marcadores necesarios para la identificación de subtipos tumorales, en función de su linaje celular.

## II. INTRODUCCIÓN

### 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA PITUITARIA

La glándula pituitaria se encuentra anidada en la silla turca, inmediatamente inferior al hipotálamo. Ésta se organiza durante la embriogénesis en dos lóbulos: pituitaria anterior o adenohipófisis, y pituitaria posterior o neurohipófisis. La pituitaria anterior está compuesta por células neuroendocrinas organizadas entre células foliculoestrelladas sustentaculares; mientras que la pituitaria posterior está compuesta por pituicitos, células gliales modificadas de origen hipotalámico que acompañan a los axones de neuronas hipotalámicas hormonosecretoras.(1,2) La pituitaria anterior se encuentra conformada por colecciones lobulares de células neuroendocrinas altamente diferenciadas, originadas del ectodermo oral de la bolsa de Rathke,(3) las cuales expresan productos hormonales específicos y cuya diferenciación es determinada por factores de transcripción pituitarios específicos de linaje.(4)

Los mecanismos de diferenciación y secreción pituitaria se basan en la identificación de factores regulatorios hormonales y moleculares. Durante la organogénesis, el desarrollo pituitario mantiene íntima relación con los tejidos neurales del diencéfalo anterior, el cual produce señales moleculares importantes para la diferenciación pituitaria. Así mismo, la expresión de *SHH* (*sonic hedgehog*) en el ectodermo oral, a excepción de la bolsa de Rathke, es importante para la proliferación y estructuración del parénquima pituitario. Aunque influyen la expresión de factores de transcripción esenciales para la diferenciación de linajes pituitarios, la contribución específica de estas moléculas de señalización permanece siendo poco clara. (5)

Las células madre pituitarias son células primitivas que exhiben la capacidad para diferenciarse en diversos linajes hormonosecretores; éstas expresan *SOX2* y presentan una subsecuente diferenciación de linaje con una persistente proliferación postnatal. La diferenciación de linaje es determinada por la expresión de factores específicos, habilitada por una cascada de factores de transcripción inducida por *PROP1*, resultando en la expresión de los factores de transcripción Pit-1 (*POU1F1*), SF-1 y Tpit (*TBX19*).(4)

Las células hormono-secretoras maduras de la pituitaria anterior responden a demandas fisiológicas mediante el eje hipotálamo-pituitario, regulado por neuropéptidos hipotalámicos y señales hormonales originadas en los órganos blanco. El hipotálamo secreta neuropéptidos que cruzan los vasos portales del tallo pituitario, los cuales son afines a receptores de membrana acoplados a proteína G en las células de la pituitaria anterior.(3) Estos receptores son altamente selectivos y específicos para cada hormona hipotalámica, condicionando señalizaciones positivas o negativas para mediar la producción de hormonas pituitarias específicas, las cuales provocan efectos tróficos en tejidos endocrinos periféricos.(1,4) Debido a estos efectos tróficos, la glándula exhibe una respuesta plástica a estímulos extrínsecos, de tal forma que su secreción aumenta durante la pubertad, embarazo, y en el contexto de falla del órgano periférico blanco.(4)

## 2. REGULACIÓN Y FUNCIÓN ENDOCRINA DE LAS HORMONAS PITUITARIAS

La secreción endocrina producida en pituitaria anterior se divide en tres linajes: el linaje Tpit que origina células secretoras de hormona adrenocorticotropina (ACTH), linaje SF-1 que origina células secretoras de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), y linaje Pit-1 que da origen a células secretoras de prolactina (PRL), hormona del crecimiento (GH) y hormona estimulante de tiroides (TSH).(1)

**Pit-1:** Factor de transcripción pituitario específico, u homosecuencia clase 1 POU 1 (POU1F1), es un factor de transcripción codificado por el gen POU1F1. Pit-1 es miembro de la familia de factores de transcripción POU, encargados de regular el desarrollo pituitario y expresión hormonal en mamíferos. Éste se encuentra expresado en células somatotropas, lactotropas y tirotropas de la pituitaria anterior. Mutaciones en el gen *POU1F1* han sido encontradas en pacientes con deficiencias en la secreción de estas hormonas.(6)

**SF-1:** Factor esteroideogénico tipo 1, también conocido como proteína 4 de unión adrenal, es un factor de transcripción inductor de diferenciación en tejidos esteroideogénicos, codificado por el gen NR5A1. Es un regulador clave de la función endocrina dentro del eje hipotálamo-pituitario-gonadal y en corteza adrenal, esenciales en la diferenciación sexual, siendo responsable de la expresión de genes involucrados en la biosíntesis de hormonas esteroideas. A nivel pituitario, SF-1 regula la diferenciación gonadotropa,

expresándose en el núcleo de células de este linaje, con expresión variable de LH y FSH.(7,8)

**Tpit:** Factor de transcripción T-box, o Tbx19, es un factor de transcripción que pertenece a la familia T-box, esencial en la diferenciación tardía de las células corticotropas y melanotropas expresoras de proopiomelanocortina (POMC). Tpit juega un rol crucial en la expresión celular del gen de POMC en cooperación con la homeoproteína Pitx1. La ganancia de función Tpit en células pituitarias induce la diferenciación terminal de células corticotropas, mediante la expresión de POMC.(9)

### **2.1. Hormona adrenocorticotropina**

Las células corticotropas conforman aproximadamente el 20% de las células pituitarias; éstas se encuentran localizadas principalmente en la región media central, son basofílicas y contienen abundantes gránulos citoplasmáticos neurosecretorios. La proopiomelanocortina (POMC) es producida en las células corticotropas, dando origen a la ACTH, así como otros productos de su metabolismo, incluyendo  $\beta$ -lipotropina, endorfinas y encefalinas. La transcripción de POMC es estimulada principalmente por la hormona liberadora de corticotropinas (CRH) hipotalámica, y regulada negativamente por glucocorticoides. Otras sustancias, como vasopresina, citocinas, catecolaminas y el polipéptido intestinal vasoactivo, activan la expresión pituitaria del gen POMC, mientras que la somatostatina y el péptido natriurético auricular la inhiben.(4)

La homeostasis de la ACTH es mantenida principalmente por el eje hipotalámico-corticotropo-adrenal, transduciendo respuestas neuroendocrinas al estrés mediante la integración de señales centrales y periféricas, que resultan en esteroidogénesis adrenal. La respuesta a factores estresores, como dolor, infección, inflamación, trauma, hemorragia, hipovolemia, hipoglucemia, enfermedades críticas o estrés psicológico, se encuentra regulada principalmente por la CRH, involucrando estímulos como el vasovagal, por catecolaminas y por citocinas.(4)

### **2.2. Hormonas luteinizante y foliculoestimulante**

Las células gonadotropas conforman alrededor de 10% de las células pituitarias, se localizan central y lateralmente, son basofílicas, y expresan FSH y/o LH. Las hormonas

FSH y LH son glicoproteínas conformadas por una subunidad- $\alpha$  común, además de una subunidad- $\beta$  única, la cual les confiere especificidad hormonal.(4)

La secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) regula la secreción pulsátil de LH y FSH, determinando los ciclos reproductivos y regulando el desarrollo de células germinales, maduración sexual y síntesis de esteroides sexuales. La kisspeptina y activinas inducen también la secreción de LH y FSH, mientras que las inhibinas la suprimen. Otros neurotransmisores que influyen, directa o indirectamente, en la modulación de la secreción de GnRH, incluyen la norepinefrina, dopamina, serotonina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), glutamato, opiáceos, neuropéptido Y, y galanina.(4)

En pacientes con deficiencia de GnRH, la terapia de reemplazo para restaurar la secreción gonadotropa requiere del tratamiento pulsátil con GnRH exógena, mientras que la exposición continua a GnRH la suprime. A pesar de la GnRH es trófica para células gonadotropas, no existe evidencia que sugiera su involucro en la patogénesis de adenomas gonadotropos.(4)

### **2.3. Hormona del crecimiento**

Es la hormona más abundante en la pituitaria anterior, producida por células somatotropas acidofílicas que conforman aproximadamente el 50% de las células pituitarias. Estas células se localizan principalmente en las caras laterales de la pituitaria anterior, y contienen gránulos secretores citoplasmáticos prominentes. La síntesis y secreción de GH es estimulada principalmente por la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), sintetizada en hipotálamo, y en menor medida por la hormona ghrelina, la cual es sintetizada en el tracto gastrointestinal y ejerce efectos a nivel de sistema nervioso central en el apetito y metabolismo.(4)

La regulación en la secreción de GH se encuentra regulada por la somatostatina, quien actúa en los receptores SST2 y SST5 de la glándula pituitaria, señalizando las vías inhibitorias  $G_{\alpha i}$  con inhibición de adenil ciclasa y bloqueo de canales de calcio y potasio, reduciendo la proliferación somatotropa y la secreción de GH.(4)



## **2.4. Prolactina**

Hormona producida por células lactotropas acidofílicas, representando aproximadamente el 20% de las células pituitarias.(4) Son originadas del mismo linaje progenitor que las células somatotropas, por lo que son parcialmente homólogas a la hormona del crecimiento, y tumores de linaje PIT1 pueden secretar tanto PRL como GH. Histológicamente, presentan gránulos secretores que pueden encontrarse densamente compactados o en racimos.

La hiperplasia de células lactotropas es activada por estimulación estrogénica, evento que ocurre de manera fisiológica durante el embarazo, mientras que es inhibida por control dopaminérgico. La dopamina, producida en las neuronas de la vía tuberoinfundibular dopaminérgica (TIDA), llega hasta pituitaria anterior mediante el sistema circulatorio hipotálamo-pituitario, uniéndose a los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) e inhibiendo de esta forma la secreción de prolactina. Con el fin de retroalimentar negativamente su propia secreción, los niveles elevados de prolactina aumentan la actividad tirosina hidroxilasa, incrementado de este modo la síntesis dopaminérgica en neuronas TIDA.(4)

Aprovechando estas acciones fisiológicas, se han desarrollado fármacos agonistas de receptores dopaminérgicos, como cabergolina y bromocriptina, para el tratamiento de prolactinomas. Por el contrario, fármacos antagonistas dopaminérgicos como antipsicóticos y antieméticos, así como la disrupción del eje hipotálamo-pituitario por compresión o daño del tallo, estimulan la hipersecreción de prolactina.(4)

## **2.5. Hormona estimulante de tiroides**

Las células tirotropas constituyen aproximadamente 5% de las células pituitarias, localizadas principalmente en la porción antero-medial de la glándula pituitaria. La secreción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH) induce la producción de hormona estimulante de tiroides (TSH), así como la producción de prolactina. Las hormonas tiroideas, dopamina, somatostatina y glucocorticoides suprimen la producción pituitaria de TSH al anular la secreción central de TRH.(4)

### III. TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS

#### 1. EPIDEMIOLOGÍA

La silla turca puede albergar una gran variedad de tumores, incluyendo meningiomas, tumores germinales y metástasis; sin embargo, los tumores primarios de pituitaria anterior son los más frecuentes en esta topografía(1) y los terceros en frecuencia de todos los tumores intracraneales, ante los meningiomas y gliomas.(10–12). Los TNEpit son los tumores más prevalentes de la glándula pituitaria, representando del 10 al 15% de todos los tumores intracraneales,(13,14) o hasta el 15 a 25% en otras revisiones.(15) La mayoría se encuentran situados en la silla turca, aunque ocasionalmente pueden originarse dentro del seno esfenoidal como TNEpit ectópicos.(3)

Los TNEpit son tumores derivados de células neuroendocrinas de la pituitaria anterior (antes conocidos como adenomas pituitarios). Estos tumores, que en su mayoría son notablemente benignos, se originan de uno o más linajes celulares, o de células con expresión nula a factores de transcripción.(4) La media de edad de presentación es de 51 años, y se ha reportado una prevalencia ligeramente mayor en pacientes femeninos, del 51.8%.(16)

La mayor parte de los TNEpit son pequeños y clínicamente indolentes, con una prevalencia subclínica valorada por tomografía axial computarizada (TAC) de 10%, la cual aumenta de 10 a 40% en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN). Así mismo, estudios previos han declarado que aproximadamente el 40% de los casos resecaados son clínicamente no funcionales, siendo la mayoría tumores de linaje gonadotropo.(16) Los casos localmente invasivos representan aproximadamente 6% de los TNEpit clínicamente significativos.(4)

Entre los principales diagnósticos diferenciales en esta topografía se encuentran los craneofaringiomas, que representan alrededor del 1 al 5% de los tumores intracraneales, siendo más comunes en niños y adultos jóvenes, y los pituicitomas, que representan menos del 1%. Otros tumores más raros y con reportes limitados son los blastomas pituitarios, que ocurren principalmente en infantes, los tumores de células granulares, y oncocitomas fusocelulares. Los linfomas primarios del sistema nervioso central, aunque no son propios de la glándula pituitaria, son responsables de alrededor del 3% de todas

las neoplasias intracraneales, mientras que las metástasis reportadas en glándula pituitaria representan menos del 0.5% de todas las metástasis a sistema nervioso central.(14)

## **2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA**

La mayoría de los TNEpit se originan de forma esporádica, siendo los casos con un origen genético familiar o sindrómico alrededor del 5% de los casos. Los casos esporádicos se han asociado a mutaciones en múltiples genes, incluyendo alteraciones somáticas en *GNAS*, *USP8*, *SFB1*, *AIP* y *MEN1*,(17) además de alteraciones cromosómicas, como ganancia o pérdida cromosomal.(18) Estudios de carga mutacional sugieren que los tumores con mutaciones conductoras, como *GNAS* y *USP8*, tienen una tasa más baja de mutaciones, mientras que los que no presentan mutaciones conductoras presentan más alteraciones genéticas que en última instancia promueven tumorigénesis.(19)

Los tumores originados de mutaciones genéticas se presentan a edades más tempranas, con un crecimiento más acelerado y mayor grado de invasión y agresividad. Entre los síndromes genéticos asociados a tumores neuroendocrinos pituitarios se encuentran el síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 4, complejo de Carney, Síndrome de McCune-Albright y Síndrome de Adenoma Hipofisiario Aislado Familiar.(4,20) Curiosamente, estos síndromes genéticos se encuentran estrechamente relacionados a subtipos específicos de TNEpit.(3)

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) es un desorden autosómico dominante asociado a mutaciones en el gen de supresión tumoral MEN1. Alrededor de 50% de estos pacientes presentan TNEpit, principalmente prolactinomas y tumores plurihormonales,(3) en asociación a otras neoplasias de origen endocrino que incluyen principalmente tumores paratiroides y pancreáticos. Los TNEpit asociados a MEN1 son generalmente más grandes e invasivos, siendo la primera neoplasia diagnosticada en alrededor del 17% de pacientes adultos y 30% de pacientes jóvenes. El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 4 (MEN4) es un trastorno raro, originado por mutaciones de línea germinal del gen *CDKN1B*, que imita al síndrome de MEN1.(4)

El complejo de Carney se asocia a mutaciones de línea germinal en el gen *PRKAR1A*, el cual abarca una serie de alteraciones endocrinas y no endocrinas que incluye lesiones cutáneas pigmentadas, mixomas, tumores adrenales, testiculares, pituitarios y tiroideos. Hasta 12% de estos pacientes pueden presentar acromegalia, asociada a hiperplasia y/o el desarrollo de TNEpit, particularmente de tipo somatotropo y tirotropo.(3,4)

El síndrome de McCune-Albright se caracteriza por mutaciones activadoras del gen *GNAS*, con enfermedad pituitaria asociada a múltiples desórdenes endocrinos, cutáneos y óseos. La triada clásica en estos pacientes incluye manchas café con leche, displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz, asociados a hiperplasia pituitaria o TNEpit de tipo somatotropo o lactosomatotropo, expresores de GH y PRL.(3,4) Hasta 5% de los pacientes con gigantismo de origen pituitario presentan síndrome de McCune-Albright. Así mismo, el exceso de GH exacerba las deformidades óseas craneofaciales asociadas a la displasia fibrosa.(4)

El Síndrome de Adenoma Hipofisiario Aislado Familiar representa hasta 2% de los casos de los TNEpit, y se define como familias con dos o más casos de TNEpit en miembros relacionados, y en ausencia de otras condiciones sindrómicas. Hasta 35% de estos pacientes presentan tumores somatotropos, característicamente manifestando acromegalia, los cuales surgen entre 5 y 20 años más temprano que en los pacientes con TNEpit esporádicos. El origen genético de estos casos no es completamente conocido, habiéndose descrito casos asociados a mutaciones de línea germinal en el gen *AIP*, mutaciones del cromosoma Xq26.3 y microduplicaciones en el gen *GPR101*.(4)

Aunque la patogenia de los TNEpit ha sido extensamente estudiada, las bases moleculares de la tumorigénesis, respuesta terapéutica y remisión, permanecen siendo poco claras. Se han identificado algunas mutaciones genéticas relacionadas a TNEpit esporádicos, presentes con mayor frecuencia en ciertos subtipos. Ejemplos descritos incluyen mutaciones esporádicas en *GNAS* en tumores mamosomatotropos y somatotropos densamente granulados con acromegalia florida y respuesta a somatostatina, en *USP8* y *USP48* en tumores corticotropos densamente granulados con enfermedad de Cushing florida y respuesta a pasireotide, y en *ATRX* en tumores corticotropos agresivos con mayor índice de recurrencia y metástasis.(17)

### 3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA

El patrón de crecimiento de los TNEpit se caracteriza por la lenta expansión o infiltración hacia los tejidos paraselares circundantes. Los tumores de crecimiento expansivo resultan en una masa de bordes bien circunscritos, que ejercen presión desplazando la pituitaria normal y el tejido óseo de la silla turca. Por su parte, los tumores de crecimiento infiltrativo presentan márgenes pobremente definidos, que penetran y destruyen los tejidos adyacentes, infiltrando la duramadre y tejido óseo, extendiéndose la mucosa del seno esfenoidal y/o los senos cavernosos.(4,21)

La manera más simple de caracterizar clínicamente a un TNEpit es de acuerdo con su dimensión mayor, determinada preferentemente mediante estudio de RMN: tumores debajo de los 10 mm se definen como microadenomas, entre 10 y 39 mm como macroadenomas, y los tumores mayores a 40 mm se definen como adenomas gigantes. Hasta este momento no se han definido características histomorfológicas que pudieran predecir el grado y patrón de crecimiento tumoral.(4)

A pesar de tratarse generalmente de neoplasias localizadas con un curso relativamente benigno, ocasionalmente pueden presentar invasión localizada a estructuras adyacentes, con invasión del seno esfenoidal o cavernoso hasta en el 40%(4) de los casos y, excepcionalmente (0.1 a 0.4% de los TNEpit),(22) presentar metástasis a distancia.(1) Hasta 35% de los TNEpit presentan un patrón de crecimiento macroscópicamente infiltrativo, con mayor prevalencia en los macroadenomas, de tal forma que el comportamiento de estas neoplasias es evaluado según su grado invasión hacia estructuras anatómicas regionales, como los senos cavernosos.(4)

El crecimiento generalmente se extiende a través del diafragma de la silla turca, localizado en su cara superior, ya que es una barrera más débil contra las caras laterales, inferior, anterior o posterior, por las cuales se extienden tumores con patrón de crecimiento infiltrativo. Tumores que crecen en sentido superior causan daño por compresión a los nervios y quiasma ópticos, pudiendo posteriormente extenderse en sentido anterior hacia el área subfrontal, o en sentido posterior hacia el tercer ventrículo e hipotálamo. El crecimiento hacia la cara inferior produce remodelación y agrandamiento de la silla turca, con resorción ósea y extensión hacia el seno esfenoidal; tumores

infiltrativos pueden penetrar directamente el hueso esfenoides y el clivus, con subsecuente crecimiento e infiltración hacia la nasofaringe o cavidad nasal. Tumores de crecimiento anterior invaden el plano esfenoidal, superficies inferiores a los lóbulos frontales y los senos etmoidales; mientras que los de crecimiento posterior producen expansión de la cisterna interpeduncular y el tallo cerebral. Finalmente, los tumores con crecimiento hacia las caras laterales de la silla turca se extienden, invaginan o infiltran hacia los senos cavernosos, ya que la cara medial de éstos varía en espesor estructural o puede presentar defectos que faciliten la extensión o invaginación de los TNEpit hacia este espacio.(4)

#### **4. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

La resonancia magnética juega un papel crucial en la diferenciación entre diversos tumores pituitarios, al proporcionar información detallada acerca de la morfología y patrones de realce. El abordaje por imagen debe considerar el tamaño del tumor y la presentación clínica del paciente. Estos datos son esenciales para determinar la estrategia terapéutica más apropiada y así monitorear la progresión de la enfermedad.(21) Los TNEpit típicamente exhiben una intensidad de señal variable en imágenes ponderadas en T1 y T2, mostrando frecuentemente hipointensidad leve al realce con medio de contraste en T1, con macroadenomas presentando una forma característica “en muñeco de nieve” y potencial compresión del quiasma óptico.(14,21)

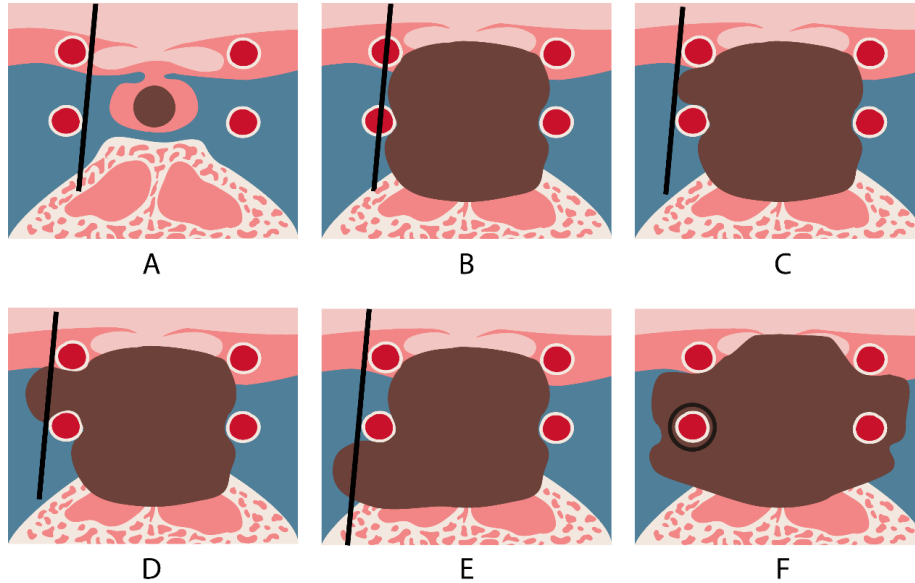
El principal diferencial, los craneofaringiomas, se presentan con componentes sólidos y quísticos, con el tipo adamantinomatoso mostrando hiperintensidad en T1 debido a la presencia de fluido proteináceo, mientras que la pared quística exhibe realce tras la administración de medio de contraste, pudiendo presentar también calcificaciones nodulares o anulares. Los pituitomas se caracterizan por isointensidad en T1 e hiperintensidad en T2, realce fuerte y uniforme al contraste; los tumores de células granulares y oncocitomas fusocelulares comparten características similares a éstos, con el segundo presentando mayor tendencia a la invasividad. Por su parte, los linfomas primarios del sistema nervioso central típicamente se observan isointensos en T1 e hipointensos en T2, con realce uniforme al medio de contraste e involucro del seno cavernoso en aproximadamente el 40% de los casos. Finalmente, las lesiones

metastásicas a glándula pituitaria exhiben apariencia variable que depende del sitio primario, frecuentemente presentándose como masas en forma de mancuerna, con potencial de erosionar el tejido óseo selar.(14)

El patrón topográfico y extensión de la infiltración tumoral se gradúan por RMN, mediante los sistemas de clasificación de Hardy y Knosp. La clasificación de Hardy se basa en el tamaño y estadio de los TNEpit, determinando su resecabilidad y la potencial cantidad de tejido pituitario normal residual. Por su parte, la invasión al seno cavernoso es la base de la clasificación de Knosp.(23)

El sistema de clasificación Knosp categoriza el grado de invasión al seno cavernoso, basado en la relación del tumor con la pared medial de éste, ofreciendo un abordaje estructurado para evaluar el involucro tumoral, siendo crucial para la planeación de un abordaje quirúrgico apropiado.(21) Mediante este sistema de clasificación se identifica la relación tumoral con la arteria carótida interna (ACI); de esta forma, el nivel extensión hacia estructuras paraselares permite determinar la resecabilidad y límites de resección quirúrgica de los TNEpit.(4) Sin embargo, tanto la clasificación de Knosp como su versión modificada tienen limitaciones, particularmente en distinguir entre compresión selar y verdadera invasión en grados intermedios, lo cual puede complicar la evaluación preoperatoria e impactar los resultados del tratamiento.(21)

Knosp clasifica los TNEpit evaluando la invasión al seno cavernoso con imagen coronal en T1 de RMN contrastada: se clasifica como Knosp 0 cuando el tumor se encuentra medial a la tangente medial a la arteria carótida interna; Knosp 1 cuando se extiende al espacio entre la tangente medial y la línea intercarotidea; Knosp 2 cuando se encuentra en el espacio entre la línea intercarotidea y la tangente lateral; Knosp 3 cuando se extiende lateral a la tangente lateral; y Knosp 4 cuando rodea a la ACI intracavernosa en su totalidad. Los TNEpit dentro de las categorías 3 y 4 de la clasificación de Knosp se consideran invasivos (figura 1). La versión modificada por Steiner incluye dos subtipos de grado: Knosp 3A cuando el tumor se encuentra sobre la ACI, en el compartimento superior del seno cavernoso; y como Knosp 3B cuando se encuentra debajo de la ACI, en el compartimento inferior del seno cavernoso.(24)



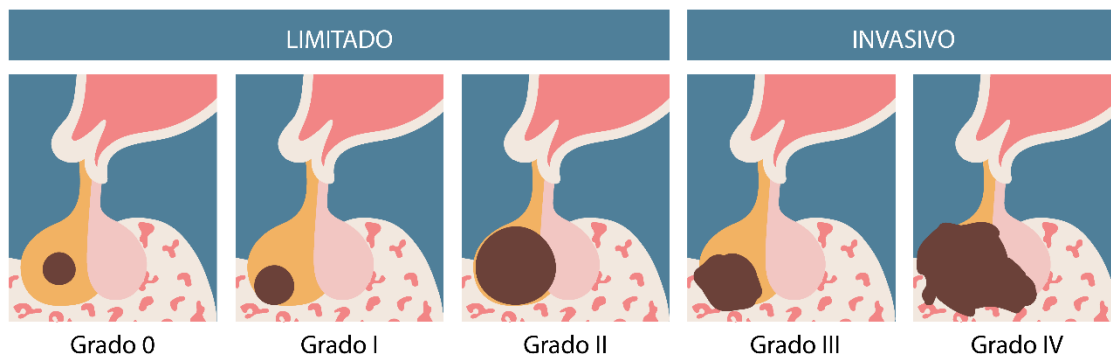
**Figura 1. Clasificación de Knosp**, evalúa el grado de invasión al seno cavernoso: Knosp 0 cuando TNEpit es medial a la tangente medial (A); Knosp 1 cuando se extiende al espacio entre la línea intercarotídea y la tangente medial (B); Knosp 2 cuando se extiende al espacio entre la línea intercarotídea y la tangente lateral (C); Knosp 3 cuando sobrepasa la tangente lateral, dividida en 3A si es anterior a ACI (D) y 3B si es posterior a ACI (E); y Knosp 4 cuando el tumor rodea por completo la ACI intracavernosa (F).

El sistema de clasificación de Hardy clasifica los TNEpit en base a su tamaño, localización, patrón de crecimiento, y la presencia o ausencia de infiltración a través del tejido óseo; además de subclasificarlos al evaluar la simetría tumoral en su versión modificada.(4) La clasificación de Hardy complementa al sistema de Knosp, al proporcionar un contexto adicional sobre el contexto general de la extensión tumoral y potencial de agresividad. En conjunto, estos sistemas de clasificación resaltan la importancia de realizar una evaluación imagenológica precisa, para guiar las decisiones terapéuticas en los pacientes con TNEpit.(21)

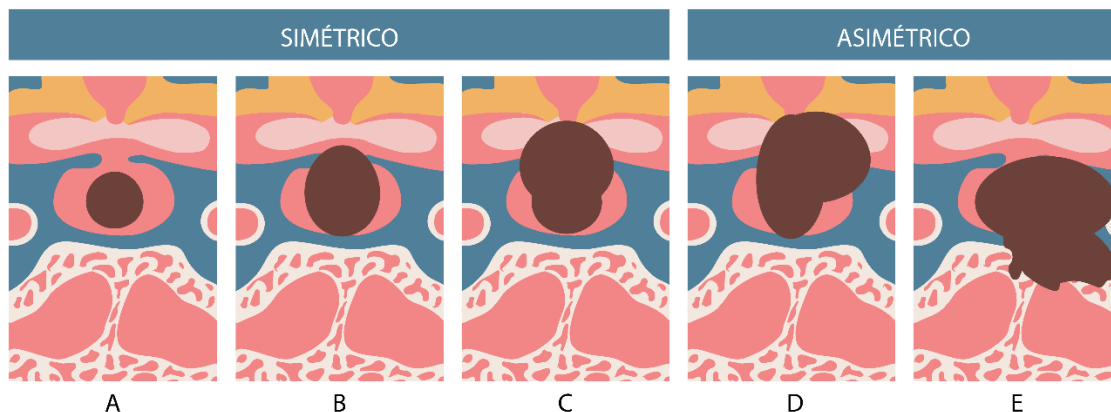
La clasificación de Hardy se divide en 4 grados que consideran el nivel de destrucción selar: grado 0, cuando el tumor se encuentra totalmente dentro de los límites de la vaina osteoaponeurótica de la silla turca; grado I cuando el volumen de la silla turca se encuentra dentro de los límites normales o focalmente expandida, con tumor menor a 10 mm; grado II, en tumores mayores o iguales a 10 mm, con silla turca agrandada pero con piso intacto; grado III, cuando se presenta erosión o destrucción localizada del piso de la silla turca; y grado IV, cuando la totalidad del piso de la silla turca se encuentra



difusamente erosionado o destruido, volviendo sus límites apenas perceptibles (figura 2). La versión modificada por Wilson de la clasificación de Hardy toma en consideración la extensión extraselar, dividiéndola en: etapa 0, cuando no presenta extensión extraselar; etapas A, B y C, al presentar extensión supraselar ocupando la cisterna quiasmática, obliterando el receso del tercer ventrículo, o desplazando el tercer ventrículo, respectivamente; y etapas D y E, al presentar extensión paraselar intracraneal o a el seno cavernoso, respectivamente (figura 3).(24)



**Figura 2. Clasificación de Hardy,** Considera el grado de destrucción de la silla turca. Grado 0: TNEpit que permanece dentro de los límites anatómicos de la vaina aponeurótica de la silla turca; Grado I: pared de la silla turca es focalmente abombada por un tumor menor a 10 mm; Grado II: tumor mayor a 10 mm que agranda silla turca, pero con piso intacto; Grado III: erosión o destrucción localizada del piso de la silla turca; Grado IV: erosión o destrucción difusa del piso de la silla turca.



**Figura 3. Escala modificada de Hardy-Wilson,** incluye la evaluación de extensión extraselar. Etapa 0: sin extensión extraselar; Etapas A, B y C: extensión supraselar simétrica que ocupa cisterna quiasmática, oblitera receso del tercer ventrículo, o desplaza tercer ventrículo, respectivamente; Etapas D y E: extensión supraselar asimétrica, con extensión intracraneal o al seno cavernoso, respectivamente.

## 5. HISTOPATOLOGÍA

La pituitaria anterior normal está organizada en pequeños lóbulos uniformes de células neuroendocrinas, dispuestos entre matriz de tejido conectivo. En comparación, los TNEpit expanden y desorganizan esta estructura. Las células de estos tumores exhiben una morfología epitelioide, con discretos bordes celulares redondeados, citoplasma granular y núcleos redondos con nucleolo inconspicuo. El aspecto de la tinción citoplasmática de las células tumorales varía, desde cromóforo a eosinofílico y hasta basofílico, con la tinción de hematoxilina y eosina (HyE).(3)

Es importante distinguir de la hiperplasia pituitaria, en la que el agrandamiento de los acinos puede ocurrir en consecuencia a condiciones fisiológicas como el embarazo, fallo de órgano blanco, o resección quirúrgica de órgano endocrino. En estos casos, la glándula se observa simétricamente agrandada, sin una lesión claramente definida, tanto en estudios de imagen como en la evaluación intraoperatoria. Histológicamente, los acinos expandidos se observan distribuidos de manera variable en la glándula, usualmente involucrando un tipo celular. La tinción de histoquímica para reticulina es esencial para demostrar la presencia del entramado de tejido conectivo preservado, pero expandido, en las hiperplasias pituitarias.(3,25)

En general, todos los TNEpit serán inmunorreactivos para marcadores para gránulos neurosecretorios, como sinaptofisina y cromogranina, y para citoqueratinas.(3) El estudio subsecuente de inmunohistoquímica para hormonas y factores de transcripción pituitarios permite su clasificación y subclasificación en distintas categorías, con características clínicas e histopatológicas particulares. Las citoqueratinas de bajo peso molecular, como CAM5.2 y CK18, son un importante marcador en la distinción de los TNEpit somatotropos escasamente granulados contra los densamente granulados, así como en la identificación de tumores de células de Crooke.(25)

## 6. EVOLUCIÓN EN LA NOMENCLATURA

En la última década el algoritmo diagnóstico y nomenclatura de los TNEpit ha evolucionado, desde esquemas categóricos simples basados en características histomorfológicas, hasta la implementación de una categorización más sofisticada basada en linajes celulares pituitarios específicos.(1) Hasta el año 2017, las neoplasias de pituitaria anterior se clasificaban tradicionalmente como adenomas pituitarios; adicionalmente, no se habían descrito características histopatológicas o marcadores de inmunohistoquímica específicos que pudieran predecir un curso indolente o potencialmente agresivo.(1,26)

El panel de expertos del Club Internacional de Patología Pituitaria (*International Pituitary Pathology Club*), en su decimocuarta reunión en noviembre de 2016, propuso reemplazar el término adenoma pituitario (AP) por tumor neuroendocrino pituitario/adenoma.(26) Este cambio fue planteado en consideración el espectro de variabilidad en el comportamiento de estas neoplasias,(27) con el propósito de emparejarlos con la nomenclatura de los tumores neuroendocrinos originados de otras regiones anatómicas.(1,4,26,28) Dicha propuesta fue aprobada en el año 2017, generando controversia y debate entre la comunidad médica,(15) ya que el término "adenoma" denota una lesión benigna, mientras que "tumor" podría inducir una mayor ansiedad en los pacientes.(1)

Algunos autores consideran que no existe evidencia suficiente para apoyar el cambio en nomenclatura de adenoma a TNEpit, prefiriendo el término "adenoma" ya que retiene su connotación benigna, la cual es más apropiada para la mayoría de estas neoplasias, argumentando también que cambiar el término a TNEpit pudiera generar ansiedad innecesaria entre estos pacientes y pudiera condicionar un sobretratamiento.(23) Por otra parte, también se argumenta que la connotación de "adenoma" pudiera dirigir a los médicos clínicos a pasar por alto el potencial de algunos de estos tumores de comportarse agresivamente o incluso metastatizar en casos excepcionales.(26)

A pesar de que hasta la fecha no ha sido universalmente aceptada, la OMS sugiere utilizar esta nueva nomenclatura, tanto en la clasificación de tumores endocrinos y neuroendocrinos como en la clasificación de tumores de sistema nervioso central, como lo estipula en la 5a edición de ambas clasificaciones.(2,27,29)

## 7. EVOLUCIÓN EN LA CLASIFICACIÓN Y SUBCLASIFICACIÓN

La clasificación de los TNEpit ha evolucionado drásticamente a través del tiempo. Su primer sistema de clasificación se basaba en características histomorfológicas, agrupándolos en 3 categorías: acidofílicos, basofílicos y cromófobos, los cuales correspondían a los síntomas clínicos de acromegalia, enfermedad de Cushing y fenotipo de células nulas, respectivamente.(1) Este método de clasificación resultaba altamente subjetivo, y eventualmente fue reemplazado por el estudio enfocado en los niveles séricos elevados de hormonas pituitarias y tinción de inmunohistoquímica para marcadores hormonales.(3)

Con la implementación de marcadores de inmunohistoquímica específicos para hormonas pituitarias, se logró clasificar a los TNEpit en 7 subtipos principales, algunos de estos divididos en base a la presencia de granulaciones densas o escasas, identificadas a nivel ultraestructural: adrenocorticotropos o expresores de ACTH, somatotropos o expresores de GH, gonadotropos o expresores de LH o FSH, lactotropos o expresores de PRL, tiotropos o expresores de TSH, o de células nulas (no expresores).(1) Muchos TNEpit, sin embargo, no presentan síntomas clínicos, elevación sérica de hormonas, ni presentan inmunoreactividad para estos marcadores.(3)

El estudio subsecuente del desarrollo pituitario y vías de génesis neoplásico en este órgano, permitieron una clasificación más sofisticada basada en tres factores de transcripción pituitarios (FTP) específicos de linaje celular: Factor Esteroidogénico 1 (SF-1), que induce la diferenciación de linaje gonadotropo, Factor de Transcripción Pituitario T-box (Tpit), que induce la diferenciación corticotropa, y Factor de Transcripción Pituitario Específico 1 (Pit-1), que induce la diferenciación somatotropa, lactotropa y tiotropo.(1,4) Estos factores de transcripción identifican el linaje celular, independientemente de la expresión, o ausencia de expresión, hormonal.(3)

En la 4a edición de la *Clasificación de Tumores de Órganos Endocrinos* publicada en 2017 por la Organización Mundial de la Salud (OMS),(30) se introdujeron actualizaciones significativas con respecto a la clasificación de 2004,(15) sugiriéndose por primera vez implementar el uso de inmunohistoquímica para FTP.(27,31) La clasificación de los linajes celulares para TNEpit permite orientar y comparar las características clínicas y

biológicas de estas neoplasias de forma más uniforme.(4) En conjunto con marcadores de hormonas pituitarias para la subclasificación de TNEpit, los FTP han mejorado la precisión diagnóstica y la posibilidad de identificar subtipos específicos con mayor riesgo de un curso clínico agresivo.(27) Otras herramientas útiles en la subclasificación de variantes y subtipos de TNEpit incluyen marcadores de inmunohistoquímica receptor de estrógenos  $\alpha$ , GATA3 y citoqueratinas.(4)

En el año 2017, Trouillas y colaboradores propusieron un sistema de clasificación basado en el tamaño tumoral (microadenoma como  $<10$  mm, macroadenoma  $\geq 10$  mm y adenoma gigante  $\geq 40$  mm), tipo tumoral identificado mediante inmunohistoquímica para hormonas pituitarias, y grado tumoral determinado por factores como el estatus de invasión, el índice de proliferación y la expresión de P53.(22) Este sistema pretendía ayudar a predecir el comportamiento tumoral y la probabilidad de recurrencia.(15) Sin embargo, aunque los FTP ya habían sido establecidos por la clasificación del 2017 de la OMS como particularmente importantes para la clasificación de TNEpit, éstos no formaban parte de los criterios en esta clasificación y aún no eran rutinariamente utilizados en el abordaje diagnóstico de estas neoplasias.

En el año 2019, el Grupo Europeo de Patología Pituitaria publicó en la revista *Virchow's Archive* una propuesta de abordaje diagnóstico estandarizado, desarrollada con el fin de abordar inconsistencias en el diagnóstico y reporte de los TNEpit. Dicha propuesta describe un algoritmo diagnóstico de varios pasos, enfatizando la integración de datos clínicos y radiológicos con hallazgos histopatológicos, incluyendo inmunohistoquímica para identificar la expresión de hormonas pituitarias y factores de transcripción. El abordaje propuesto inicia integrando datos clínicos y de neuroimagen al estatus endocrinológico del paciente.(22) Se continúa con la examinación histológica mediante HyE, además de un panel de anticuerpos para hormonas pituitarias, seguido por FTP para definir el tipo y subtipo de TNEpit. Los tumores negativos para hormonas son clasificados como "células nulas" en los cuales se confirmaría el diagnóstico mediante Cromogranina A y FTP. El siguiente paso evalúa la actividad mitótica y el índice de proliferación por Ki67, con un umbral de  $\geq 3\%$  como indicador potencial de agresividad, tamizando a los TNEpit con potencial de agresividad. El paso final consiste en la

búsqueda de marcadores predictores de respuesta a tratamiento, en los cuales se incluye inmunohistoquímica para receptores de somatostatina (SST2 y SST5) y para MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferasa).(32,33)

A partir de 5ª edición de la clasificación de la OMS para tumores endocrinos y neuroendocrinos, publicada en 2022, se estipula que todos los TNEpit deben ser clasificados de acuerdo con su linaje celular pituitario, Esto es determinado mediante la expresión de factores de transcripción pituitarios PIT1, TPIT y SF1, complementados por la adición de GATA3 y RE- $\alpha$ , permitiendo una subclasificación más precisa de estos tumores, caracterizados por patrones hormonales y de citoqueratinas específicos.(34) En base a esta premisa, diversos estudios han trabajado en la reclasificación de TNEpit mediante FTP, evaluando la correlación entre diversas categorías y sus características clínicas y bioquímicas.(4)

En un estudio realizado por Sood y colaboradores en 2023, se reclasificaron hasta 34.8% TNEpit tras la realización de inmunohistoquímica para FTP, demostrando un mayor índice de concordancia en el diagnóstico final al combinar marcadores hormonales con FTP. En este mismo estudio se demostró que SF-1 presentó mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo que LH y FSH para identificar los tumores gonadotropos, mientras que TPIT demostró ser equivalente que ACTH para identificar tumores corticotropos. Por su parte, Pit1 demostró un desempeño similar comparado con TSH, GH y PRL para identificar tumores de este linaje; sin embargo, se sugiere realizar los cuatro marcadores para realizar una subclasificación más precisa, especialmente en casos que clínicamente no son funcionales.(11)

## **8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E INMUNOFENOTÍPICAS DE CADA LINAJE PITUITARIO**

### **8.1 TNEpit de linaje SF-1**

Los TNEpit de linaje SF-1 son tumores gonadotropos, y generalmente se presentan en adultos entre 60 y 70 años, frecuentemente en pacientes masculinos.(3) En contraste con otros TNEpit hormonalmente definidos, los TNEpit de este linaje tienden a ser no funcionales, y podrían representar una gran parte de tumores previamente clasificados

como "adenomas de células nulas". Como consecuencia, éstos típicamente se presentan como macroadenomas localmente avanzados, con invasión al seno cavernoso. Estos pacientes usualmente reciben atención médica y tratamiento quirúrgico debido a complicaciones por efectos de masa, como alteraciones visuales y cefalea, más que por síntomas sistémicos de hipogonadismo por secreción de FSH o LH.(1,3)

Morfológicamente, estos tumores típicamente presentan células oncocíticas o cromóforas, dispuestas en patrones papilar, trabecular o con formación de pseudorosetas perivasculares. La proporción e intensidad de positividad para LH y FSH por IHQ es altamente variable entre diferentes casos, y es raramente difusa. A pesar de su comportamiento endocrinológicamente silente y su variabilidad en la expresión de FSH y LH, la positividad para SF-1 confirma su linaje embriológico. Además de SF-1 (y/o LH y FSH), estos tumores también expresan receptores de estrógeno y Gata-2.(1)

El pilar de tratamiento en estos casos es el abordaje quirúrgico con resección completa, ya que la terapia con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina es generalmente ineficiente.(3)

## **8.2 TNEpit de linaje Tpit**

A este linaje pertenecen los tumores corticotropos, representando alrededor del 15% de los TNEpit. La mayoría son diagnosticados en pacientes femeninos de edad media entre 30 y 50 años, y son los tumores más frecuentemente encontrados en niños.(3) La mayoría de éstos secretan exceso de ACTH, resultando en síntomas por enfermedad de Cushing, incluyendo obesidad de distribución central, cara de luna llena, atrofia muscular de extremidades, hipertensión arterial, estrías violáceas e hirsutismo. Los pacientes con enfermedad de Cushing a menudo son diagnosticados cuando el tumor es apenas visible, por lo que la resección quirúrgica de estos casos puede ser difícil, y hasta en 10% de los casos la lesión puede no ser localizada.(3,4) Hasta 20% de los casos dentro de este linaje presentan fenotipo silente,(16) debutando con tumores de gran volumen que presentan síntomas asociados a efecto de masa más significativos.

Morfológicamente, estos tumores típicamente son más basofílicos que los gonadotropos, y pudieran mostrar abundantes gránulos citoplasmáticos positivos a la tinción de histoquímica ácido peryódico de Schiff (PAS).(1) Existen tres subtipos histológicos reconocidos de TNEpit corticotropos: escasamente granulados, densamente granulados, y de células de Crooke. El subtipo densamente granulado se observa basofílico con tinción de HyE y exhibe expresión difusa de ACTH. Los escasamente granulados típicamente son hormonalmente inactivos y se observan cromóforos a débilmente basofílicos, ya que carecen de gránulos secretorios, y exhiben expresión débil o focal para ACTH mediante inmunohistoquímica. En el tercer subtipo de TNEpit corticotropos, el tumor de células de Crooke, se presenta acumulación progresiva de exceso de glucocorticoides, observada como depósitos concéntricos de material hialinizado intracelular, en los que la inmunotinción para queratinas de bajo peso molecular resalta un patrón en anillo intenso característico.(1,3)

Los pacientes con tumores endocrinológicamente activos presentan un mayor riesgo de comorbilidades cardiometabólicas y se encuentran en un inherente estado de hipercoagulabilidad, por lo que presentan un riesgo 10 veces más alto que la población general de presentar eventos tromboembólicos. Además, presentan más riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas debido a disfunción inmunológica, y alteraciones musculoesqueléticas como miopatía proximal y osteoporosis.(4) Es de vital importancia confirmar el origen pituitario del hipercortisolismo, y excluir potenciales causas secundarias, como secreción ectópica por un carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de células renales, tumores adrenales o medicamentos glucocorticoides. En casos donde la causa del hipercortisolismo se ha atribuido erróneamente a origen adrenal, y se han tratado con adrenalectomía, los pacientes pueden presentar un crecimiento rápidamente progresivo del TNEpit corticotropo, resultando en síndrome de Nelson como consecuencia de la pérdida de retroalimentación negativa del órgano. Los TNEpit que presentan síndrome de Nelson se comportan de forma más agresiva, con riesgo de transformación maligna.(3)



### **8.3 TNEpit de linaje Pit-1**

Es el grupo más heterogéneo, conformado por tres subtipos básicos de entidades hormonosecretoras: lactotropos, somatotropos y tirotropos; todos ellos presentan expresión difusa y nuclear para Pit-1 y secretan prolactina, hormona del crecimiento y hormona estimulante de tiroides, respectivamente. De forma similar a los tumores corticotrofos, los TNEpit derivados de linaje Pit-1 pueden ser subclasificados entre densa y escasamente granulados.(1)

#### ***TNEpit lactotropos***

Las prolactinomas son el tipo de TNEpit más común, representando entre el 30 y 50% de los TNEpit,(25) con incidencia mayor en población femenina y en adultos jóvenes entre 20 y 40 años.(3) Diversos contextos de sobreexposición estrogénica, como farmacoterapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales o terapia estrogénica en mujeres transgénero, no se han asociado en la formación de prolactinomas.(4) En estos casos, la primera línea de tratamiento son los agonistas dopaminérgicos, seguida por tratamiento quirúrgico como segunda opción en casos donde la terapia médica haya fallado o no sea tolerada por el paciente.(3)

Clínicamente estos tumores se asocian a irregularidades del desarrollo sexual y reproductivo, incluyendo galactorrea, amenorrea y disminución de libido, donde los valores séricos de prolactina se encontrarán elevados en correlación con el tamaño tumoral.(1) En pacientes femeninos, tienden a presentarse como microadenomas hormonalmente activos, resultando en galactorrea, mientras que en pacientes masculinos suelen presentarse macroadenomas silentes, resultando en síntomas por efecto de masa.(3)

Existen tres subtipos histológicos de TNEpit lactotropos, escasamente granulados, densamente granulados, y tumores acidofílicos de células madre. Los TNEpit lactotropos escasamente son el subtipo más común, presentan patrones de crecimiento variables de células cromóforas, y muestran un patrón de expresión perinuclear para prolactina de tipo Golgi, único de este tipo histológico. Los tumores densamente granulados suelen exhibir citoplasma eosinofílico y presentan un patrón de expresión difuso para prolactina por inmunohistoquímica.(1) El subtipo acidofílico de células

madre es la variante más rara, y presenta un citoplasma intensamente eosinofílico como consecuencia de la acumulación de mitocondrias; aparte de positividad para prolactina, también puede expresar hormona del crecimiento, y puede presentar tinción para cuerpos fibrosos con inmunohistoquímica para citoqueratinas. Este subtipo tiende a comportarse de forma más agresiva, independientemente del sexo del paciente.(3)

Debido a la efectividad de la terapia con agonistas dopaminérgicos, pocos pacientes requieren de cirugía o tratamientos adicionales para controlar la hiperprolactinemia. Sin embargo, el diagnóstico puede verse retrasado especialmente en pacientes masculinos, quienes usualmente se presentan clínicamente como macroadenomas con síntomas asociados a efecto de masa, más que con hiperprolactinemia.(4)

### ***TNEpit somatotropos***

Los adenomas somatotropos ocurren a cualquier edad, con una media de 47 años, representando alrededor del 10 al 15% de todos los TNEpit.(3,25) Estos tumores usualmente muestran niveles séricos elevados de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), presentando acromegalia.(1) Estos pacientes pueden presentar también comorbilidades respiratorias y cardiometabólicas, incluyendo hipertensión e intolerancia a la glucosa, además de comorbilidades musculoesqueléticas como artropatía degenerativa o síndrome del túnel de carpo bilateral.(4)

Histopatológicamente se reconocen dos variables: densa y escasamente granulados. Los tumores somatotropos densamente granulados presentan expresión difusa para GH, con abundantes gránulos secretores que pueden ser resaltados con tinción de PAS e inmunohistoquímica para citoqueratinas de bajo peso molecular, mostrando un patrón de expresión perinuclear; mientras que los tumores escasamente granulados exhiben expresión difusa para GH, con un patrón de inmunohistoquímica para citoqueratinas característico que resalta la presencia de agregados perinucleares de filamentos intermedios, conocidos como cuerpos fibrosos.(1)

Clínicamente, los TNEpit somatotropos densamente granulados se asocian más frecuentemente a acromegalia en adultos, y tienden a responder adecuadamente a terapia con análogos de somatostatina. En contraste, los TNEpit escasamente

granulados tienden a presentarse como masas más grandes con peor pronóstico, resistentes a tratamiento con análogos de somatostatina,(4) y ocasionalmente pueden coexistir con otros tumores neuroepiteliales, como gangliocitomas.(3)

### ***TNEpit tirotropos***

Son los menos frecuentes de los tumores de linaje Pit-1, representando menos del 1% de los TNEpit. Tienden a presentarse en mujeres de edad media, principalmente en la sexta década de la vida, usualmente como tumores grandes, invasivos, de comportamiento agresivo.(3) Clínicamente pueden ocasionar disrupción de la función tiroidea con niveles elevados de hormona estimulante de tiroides. Éstos presentan expresión para TSH, con grados variables de expresión para Gata3 y subunidad alfa, y hasta un tercio de los casos presentan coexpresión de GH.(1,4)

Histológicamente, los TNEpit frecuentemente presentan células cromóforas que, a diferencia los demás subtipos, pueden presentar morfología fusiforme; pudiendo confundirse con un meningioma fibroso, pituitoma o schwannoma sellar, particularmente durante biopsias en congelado. Usualmente pueden observarse también fibrosis estromal y calcificaciones.(1,3)

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, pero la farmacoterapia con análogos de somatostatina ha demostrado la disminución de los niveles de TSH en la mayoría de los casos.(3)

## **9. TNEPIT SINCRÓNICOS Y PLURIHORMONALES**

Algunos TNEpit de linaje Pit-1 pueden expresar múltiples hormonas, ya sea por la presencia de subpoblaciones tumorales expresoras de distintas hormonas, o la presencia de células tumorales que coexpresan múltiples hormonas. El diagnóstico de estos tumores es complejo y requiere una combinación de síntomas clínicos, actividad endocrina, histología y análisis inmunohistoquímico.(35) Tras la introducción de los FTP a la clasificación de la OMS de 2017, es posible subclasificar a los TNEpit e identificar la presencia de más de un linaje pituitario coexistiendo en el mismo tumor.(36)

Los tumores hipofisarios plurihormonales constituyen un subtipo en el cual una sola lesión tumoral es capaz de expresar múltiples hormonas debido a la coexpresión de más de un

factor de transcripción hipofisario o de más de una hormona pituitaria. Son neoplasias raras, representando alrededor del 5.7% de todos los TNEpit tratados quirúrgicamente, y son más frecuentemente observados en pacientes más jóvenes, a comparación de otros TNEpit.(36) La combinación más comúnmente descrita es entre la GH y PRL, aunque también se han identificado asociaciones inusuales como GH y ACTH.(35) Los registros de frecuencia son variables en diferentes cohortes, sin embargo, los casos documentados destacan la capacidad de una sola neoplasia para alterar múltiples ejes hormonales simultáneamente. Un ejemplo notable, mencionado en el estudio de Mete y colaboradores, es el de un TNEpit triple que, además de expresar SF-1 y Pit-1, producía tanto GH como FSH, mostrando una desdiferenciación multilineal.(37) Este fenómeno complica tanto el diagnóstico como el tratamiento, ya que un solo tumor puede simular clínicamente varias entidades distintas. Otro estudio realizado en 42 pacientes(35) reveló que 13 de ellos presentaban TNEpit plurihormonales, observando una fuerte inmunoreactividad para múltiples hormonas, siendo GH la más común. Sin embargo, no todos los tumores con resultados IHC positivos mostraron elevaciones correspondientes en los niveles séricos de hormonas, lo que sugiere que algunas hormonas podrían secretarse en formas inactivas.

Los tumores sincrónicos son una manifestación rara dentro del espectro de los TNEpit, representando aproximadamente el 1% de todos los casos reportados. Estos tumores se caracterizan por la presencia de múltiples neoplasias discretas que ocurren simultáneamente dentro de la misma glándula, cada una derivada de linajes celulares diferentes. Un estudio clave, publicado por Mete y colaboradores en 2018, revisó 1055 casos de TNEpit, identificando 13 casos de tumores sincrónicos, lo que resalta su baja prevalencia.(37) Estos tumores a menudo se presentan como "tumores de colisión", donde las diferentes poblaciones celulares coexisten dentro de la misma estructura glandular, pero mantienen sus características específicas de linaje, estos hallazgos destacan la complejidad biológica de estos tumores y su importancia clínica.

La identificación y caracterización precisa de los tumores sincrónicos y plurihormonales es crucial debido a sus implicaciones clínicas. En los tumores sincrónicos, cada componente puede manifestar diferentes características invasivas y hormonales, lo que

complica el manejo clínico. Además, en el contexto de la terapia, la identificación precisa del linaje celular mediante factores de transcripción es esencial para diseñar un abordaje terapéutico efectivo. De manera similar, los tumores plurihormonales presentan un reto al generar síntomas clínicos derivados de la producción simultánea de múltiples hormonas, lo que requiere una evaluación exhaustiva y un enfoque terapéutico multidisciplinario.(37)

Otros subtipos más infrecuentes son los TNEpit plurihormonales inmaduros, y los TNEpit acidófilos de células madre. Éstos últimos tienden a ser tumores más grandes, infiltrativos, que muestran acumulación de mitocondrias, por lo que presentan una apariencia oncocítica, con inmunoreactividad variable para PRL y RE, así como expresión focal o nula de GH.(1)

## **10. TNEPIT DE CÉLULAS NULAS**

Estos tumores no presentan ninguna expresión de hormonas pituitarias o factores de transcripción específicos de linaje. Generalmente son pacientes entre una media de 55 años, con ligero predominio al sexo masculino.(3) Usualmente son clínicamente silentes y son diagnosticados como macroadenomas, debutando clínicamente con síntomas relacionados a efecto de masa.(1) La aplicación de la clasificación por FTP ha resultado en un cambio en la prevalencia previamente reportada de los tumores clasificados dentro de este subtipo, previamente representando alrededor del 20% de todos los TNEpit. Actualmente, con el uso rutinario de FTP, los adenomas células nulas representan entre el 1 y 2% de todos los TNEpit, casi una tercera parte de los tumores no funcionales hormono-negativos.(4)

Histológicamente, los TNEpit de células nulas están generalmente conformados por sábanas de células cromóforas, negativas para la expresión de los tres FTP. La primera línea de tratamiento es la resección quirúrgica, tendiendo a responder a radioterapia en casos donde la escisión fue incompleta.(3)

**Tabla 1. Clasificación y subclasificación de tumores neuroendocrinos pituitarios**

Linaje	Tipo	Subclasificación	FTP	Expresión hormonal	Expresión de citoqueratinas
<b>PIT1</b>	Lactotropos	Escasamente granulados	PIT1, ER $\alpha$	PRL	Variable
		Densamente granulados	PIT1, ER $\alpha$	PRL	Variable
		Acidofílicos de células madre	PIT1, ER $\alpha$	PRL (yn), GH (f, v)	Variable, +/- >70% cuerpos fibrosos
	Somatotropos	Escasamente granulados	PIT1	GH	>70% Cuerpos fibrosos
		Densamente granulados	PIT1	GH	Perinuclear
	Hormonal dual	Mamosomatotropos	PIT1, ER $\alpha$	GH + PRL (mismas células)	Perinuclear
		Mixtos somato-lactotropos	PIT1, ER $\alpha$	GH + PRL (diferentes células)	Variable
	Tirotropos		PIT1	TSH- $\beta$	Variable
	Plurihormonales	Linaje PIT1 inmaduros	PIT1	GH(f), PRL(f), TSH- $\beta$ (f)	Variable, +/- >70% cuerpos fibrosos
		Linaje PIT1 maduros	PIT1	GH, PRL, TSH- $\beta$	Perinuclear
<b>TPIT</b>	Corticotropos	Escasamente granulados	TPIT	ACTH	Intensa
		Densamente granulados	TPIT	ACTH	Intensa
		Tumor de células de Crooke	TPIT	ACTH	En anillo
<b>SF1</b>	Gonadotropos		SF1, ER $\alpha$ , GATA3	FSH- $\beta$ , LH- $\beta$	Variable
<b>Sin linaje distintivo</b>	Células Nulas		Ninguno	Ninguna	Variable
	Plurihormonal	Combinaciones inusuales	Variable	ACTH/GH, ACTH/PRL	Desconocido

*f: focal; v: variable; yn: yuxtaneuclear; FTP: factor de transcripción pituitario.*

## 11. TUMORES NEUROENDOCRINOS PITUITARIOS AGRESIVOS

Aunque la mayoría de los TNEpit exhiben características clínicas benignas, se ha reconocido que algunos tumores (aproximadamente entre 0.1 y 0.5%)(3) pueden demostrar comportamientos agresivos, tales como invasión a tejidos adyacentes o potencial de presentar necrosis o hemorragia.(12) La gran mayoría de los TNEpit presentan un curso benigno, con crecimiento lento y bajo índice de recurrencia, incluso varios años después de la resección quirúrgica.(4) Tras la publicación de la cuarta edición de la clasificación de la OMS para tumores de órganos endocrinos(30) se volvió obsoleto el término “adenoma atípico”, el cual había sido introducido en su tercera edición,(38,39) debido a su bajo valor clínico pronóstico a pesar de ser localmente invasivos. En su lugar quedaron vigentes, tras la publicación de la cuarta edición, los términos “adenoma pituitario” y “carcinoma pituitario”, el segundo refiriéndose a tumores con metástasis sistémicas y/o cerebroespinales.(4,30)

El término *tumor pituitario agresivo* ha sido utilizado de forma indistinta para describir tumores invasivos, tumores gigantes, y tumores refractarios a tratamiento. Las guías de la Sociedad Europea de Endocrinología definen clínicamente como agresivos a tumores radiológicamente invasivos con un crecimiento inusualmente acelerado, o que presenten crecimiento clínicamente importante a pesar de la administración de tratamiento médico estándar, quirúrgico o radioterapéutico.(4)

En los casos de tumores con invasión al seno cavernoso, es mayor la probabilidad de recurrencia debido a resecciones incompletas con tumor residual.(4) En un estudio, en pacientes con aparente resección completa el riesgo de recurrencia fue de 10 a 20% en 5 años y de 30% en 10 años, mientras que los casos con tumor residual postoperatorio, el riesgo de recurrencia fue de 25 a 40% en 5 años y mayor al 50% en 10 años.(40) A pesar de su impacto pronóstico negativo, el grado de invasión al seno cavernoso no se ha incluido en las clasificaciones de la OMS al considerarse un biomarcador impreciso y controversial.(4)

En cuanto a la histomorfología, no se han descrito características específicas que apoyen para la distinción entre tumores indolentes de los localmente agresivos, por lo que no existe algún parámetro pronóstico específico que pueda determinar el riesgo de

crecimiento acelerado o progresión maligna.(39) Por su parte, la evaluación de la proliferación celular (por conteo mitótico o índice de proliferación de Ki-67) y de invasión local a estructuras adyacentes, podrían ser útiles en correlacionar casos particulares con comportamiento agresivo.(4) Sin embargo, opiniones acerca de su utilidad y punto de corte han sido controversiales. Algunos estudios han descrito que el índice mitótico elevado y un índice de proliferación Ki-67  $\geq 10\%$ , usualmente asociado a expresión aberrante de P53, podría alertar acerca de un posible curso clínico agresivo.(22) Otros estudios han establecido un punto de corte del 3% para Ki-67, como marcador de agresividad.(41,42)

Aunque no existen criterios histológicos establecidos para detectar TNEpit potencialmente agresivos, en la revisión de 2017 de la OMS se sugirió que pudieran existir subtipos específicos de TNEpit que pudieran conferir mayor riesgo de un curso clínico agresivo; sin embargo, el impacto de estos subtipos como predictores de respuesta a tratamiento aun no es universalmente aceptada.(27) Además, diferencia de los tumores neuroendocrinos de otras topografías, los TNEpit no tienen actualmente un sistema de graduación formal estipulado por la OMS o el sistema de clasificación TNM de la AJCC.(34)

Algunas variantes histológicas que se han reconocido como lesiones de alto riesgo, clasificables mediante patrones específicos de inmunohistoquímica, incluyen a los tumores lactotropos en pacientes masculinos, tumores somatotropos escasamente granulados, tumores corticotropos silentes y tumores de células de Crooke. Se ha descrito que estas variantes presentan un curso clínico más agresivo, mostrando tendencia a un mayor índice de recurrencia y resistencia a terapias estándar.(4,31)

En las actualizaciones más recientes de la OMS(2,29) no se introduce ningún sistema nuevo de clasificación; además, el término adenoma pituitario se cambia por tumor neuroendocrino pituitario y el término *carcinoma pituitario*, previamente reservado para tumores con enfermedad metastásica, deja de ser aceptado como terminología de rutina. En su lugar, se prefiere denominar como TNEpit metastásico a los tumores metastásicos, distantes a la localización de la lesión primaria.(4)



Diversos estudios han intentado identificar biomarcadores moleculares asociados a comportamiento tumoral, sin encontrar una firma genómica o vía específica que pudiera definir un pronóstico.(4,17) Estudios genéticos en estos casos no han revelado alteraciones genéticas específicas predictivas de potenciales metástasis; sin embargo, se han encontrado diversas mutaciones asociadas a TNEpit con enfermedad metastásica, incluyendo mutaciones *HRAS*, *TP53*, *ATRX*, *PTEN* y pérdida de función de *RB1*.(1,20)

## **12.ABORDAJE, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

El tratamiento óptimo de los pacientes con TNEpit debe llevarse a cabo en un ambiente colaborativo y multidisciplinario, en el que se involucren especialistas en neuropatología, radiología, oftalmología, otorrinolaringología, endocrinología y neurocirugía. Es crítico el rol de cada especialidad, sin embargo, el enfoque multidisciplinario representa un gran reto y barrera para poder brindar un manejo más costo-eficiente y seguro para estos pacientes.(43)

La mayoría de los TNEpit pequeños no requerirán tratamiento debido a su naturaleza benigna, con menos de 5% de recurrencias posterior a la resección quirúrgica. Sin embargo, se debe identificar y tomar en cuenta la existencia de variables agresivas, que pudieran presentar un mayor riesgo de recurrencias y complicaciones.(12)

La piedra angular del seguimiento postquirúrgico es el uso de RMN para vigilancia continua, con exploraciones iniciales que suelen realizarse en intervalos de tres a seis meses postquirúrgicos, seguidos por monitoreo anual durante hasta cinco años. En casos con enfermedad residual, puede considerarse una reintervención quirúrgica cuando el tumor es resecable y condiciona compresión sintomática de la vía óptica. La radioterapia es también una herramienta útil en el control del crecimiento tumoral en pacientes con enfermedad residual, reservándose para pacientes en los que la progresión tumoral es evidente. En casos particularmente agresivos y resistentes a terapias convencionales, la quimioterapia con temozolomida pudiera ser considerada como opción de alternativa terapéutica.(31,40)

El pronóstico de los pacientes con TNEpit depende de múltiples factores, tomando en cuenta parámetros clínicos relevantes de “agresividad” que incluyen la actividad hormonal secretora, el tamaño tumoral, extensión de invasión y ritmo de crecimiento hacia estructuras vecinas, así como la resistencia a tratamiento.(44) La estratificación dinámica de pacientes con TNEpit actualmente depende principalmente de la caracterización de tipo y subtipo celular. Existen propuestas para abordar y realizar reportes estandarizados en pacientes con TNEpit,(22,45) con el propósito de obtener suficientes datos para crear sistemas de gradación y etapificación con valor pronóstico.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Según las recomendaciones establecidas en 2022 y 2023 por el Centro Internacional de Investigaciones Sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pituitarios (TNEpit) debería incluir la realización de marcadores de inmunohistoquímica que incluyan tres factores de transcripción pituitarios (FTP) específicos de linaje (SF-1, PIT-1 y TPIT) y seis marcadores hormonales pituitarios (LH, FSH, ACTH, TSH, PRL y GH). La realización en tándem de nueve marcadores de inmunohistoquímica para la clasificación de esta neoplasia implica un alto costo para los pacientes.

Hasta la fecha existen opiniones controversiales acerca del uso exclusivo de inmunohistoquímica para FTP en la clasificación de TNEpit; así mismo, existen pocos estudios que comparen el rendimiento diagnóstico de los FTP contra marcadores hormonales, y no existen estudios que comparen su expresión con los datos de invasión local por resonancia magnética. El abordaje estratificado, iniciando por marcadores para FTP y dirigiendo los marcadores hormonales para cada linaje específico, permitiría realizar paneles más cortos, eficientes y personalizados para cada paciente.

## **V. METODOLOGÍA**

### **1. HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis alterna**

El abordaje estratificado por inmunohistoquímica para la subclasificación de TNEpit resulta en un rendimiento diagnóstico equiparable a realizar un panel extendido con marcadores hormonales pituitarios.

#### **Hipótesis nula**

El abordaje estratificado por inmunohistoquímica para la subclasificación de TNEpit no resulta en un rendimiento diagnóstico equiparable a realizar un panel extendido con marcadores hormonales pituitarios.

### **2. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Determinar que un algoritmo estratificado mediante inmunohistoquímica, iniciado por factores de transcripción pituitarios y complementado por marcadores hormonales selectos para cada linaje específico, supone un rendimiento diagnóstico equiparable a realizar un panel extendido de marcadores hormonales.

#### **Objetivos secundarios**

- Comparar el rendimiento diagnóstico del marcador SF-1 contra LH y FSH, para el diagnóstico de tumores gonadotropos.
- Comparar el rendimiento diagnóstico del marcador TPIT contra ACTH, para el diagnóstico de tumores corticotropos.
- Comparar la expresión de FTP con los hallazgos de infiltración local por resonancia magnética en base a clasificaciones de Hardy y Knosp.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Diseño metodológico del estudio**

Cohorte transversal, descriptiva, comparativa y observacional.

#### **Población de estudio**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de adenoma pituitario o tumor neuroendocrino pituitario, evaluados en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en el periodo desde enero de 2018 hasta agosto de 2023.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico establecido de tumor neuroendocrino pituitario o adenoma pituitario.
- Casos con bloques de tejido embebido en parafina disponibles, que cuenten con material suficiente (al menos un fragmento de tejido tumoral mayor a 2 milímetros de diámetro) para realizar estudio de inmunohistoquímica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con un único bloque de tejido embebido en parafina disponible, que haya presentado defectos por congelamiento (biopsias transoperatorias).
- Casos en que los bloques de tejido embebido en parafina presenten defectos de conservación, que pudieran comprometer la inmunoreactividad tisular.
- Casos de recurrencias de pacientes ya registrados.
- Casos en los que los bloques de tejido embebido en parafina no cuenten con material suficiente (al menos un fragmento de tejido tumoral mayor a 2 milímetros de diámetro) para realizar estudios de inmunohistoquímica.

Criterios de eliminación:

- Pacientes sin diagnóstico histopatológico establecido de tumor neuroendocrino pituitario o adenoma pituitario.
- Casos sin bloques de tejido embebido en parafina disponible para evaluación.

## **Búsqueda y selección de pacientes**

Se evaluaron pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino pituitario entre el periodo comprendido desde enero de 2018 hasta agosto de 2023, en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Los datos demográficos, clínicos, radiológicos y patológicos fueron obtenidos mediante los expedientes clínicos impresos y registros electrónicos del Servicio de Anatomía Patológica y el Servicio de Radiodiagnóstico. El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

La búsqueda de pacientes fue llevada a cabo mediante un sistema informático de gestión de muestras para servicios de anatomía patológica (Sistema Pathox, Tesi Group), el cual utiliza un sistema de numeración interna, realizando una búsqueda dirigida y sistematizada de todos los casos de tumores neuroendocrinos pituitarios. Dicha búsqueda se realizó mediante el uso de las palabras clave “adenoma”, “hipofisario”, “tumor”, “neuroendocrino”, “pituitario” y “pitNET”, a través del buscador interno del sistema Pathox. Posteriormente se creó una base de datos en Excel, identificando a los pacientes por número de registro patológico, número de registro de expediente, sexo y edad.

Se obtuvieron un total de 65 casos, de los cuales se eliminaron 3 casos por ausencia de bloques de tejido embebido en parafina para su evaluación. Posteriormente los casos fueron revisados para evaluar la suficiencia y calidad del material embebido en parafina disponible, excluyendo 4 casos por ser recurrencias, 3 casos por insuficiencia de material y 1 caso por mala calidad del material (tejido necrótico), dando un total de 54 casos incluidos en el estudio.

## **Datos clínicos y radiológicos**

En la base de datos de Excel se recabaron datos demográficos, clínicos y radiológicos de los pacientes. Las características clínicas evaluadas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, acromegalia, amenorrea, galactorrea, apoplejía, panhipopituitarismo o enfermedad de Cushing. Las mediciones y escalas radiológicas fueron evaluadas en

estudios de RMN, evaluándose el diámetro tumoral mayor, grado de infiltración a la silla turca mediante el sistema de clasificación de Hardy y grado de infiltración al seno cavernoso mediante el sistema de clasificación de Knosp.

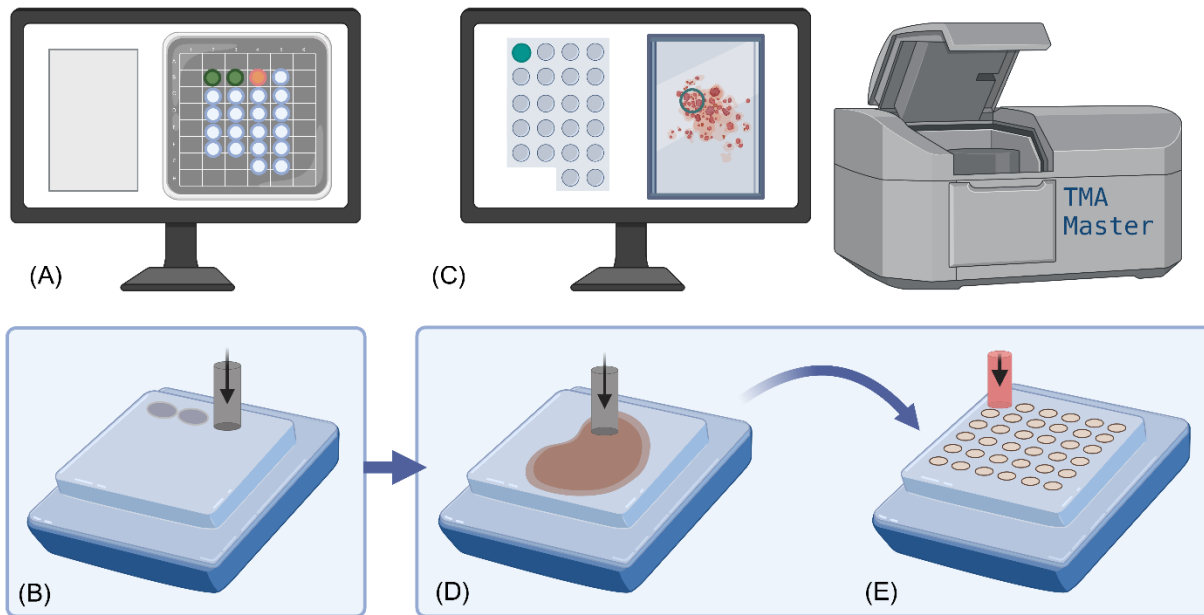
### **Clasificación histopatológica**

El material fue revisado por una neuropatóloga, y los diagnósticos histológicos fueron confirmados. Los casos originalmente diagnosticados como adenomas pituitarios y adenomas pituitarios atípicos fueron renombrados como tumores neuroendocrinos pituitarios, con el propósito de alinearlos con la nueva terminología determinada por la OMS para estas neoplasias. Las características histológicas de los casos fueron registradas en la base de datos de Excel en base a su patrón arquitectural (crecimiento sólido, papilar, trabecular o pseudorosetas) y características citológicas (células cromóforas, acidófilas, basófilas o mixto).

### **Microarreglos de tejido**

Los bloques representativos para cada caso fueron seleccionados, marcando entre 1 y 2 áreas mejor conservadas de tejido neoplásico (sin necrosis o hemorragia) en laminillas teñidas con HyE. Las áreas marcadas fueron extraídas de los bloques de parafina donantes, por medio de sacabocados de 2 mm de diámetro, para posteriormente ensamblar microarreglos de tejido (MAT) en nuevos bloques de parafina receptores, mediante el equipo automatizado TMA Master II de 3DHistech (figura 4). Los especímenes con menos de 2 mm de material tumoral fueron excluidos del estudio.

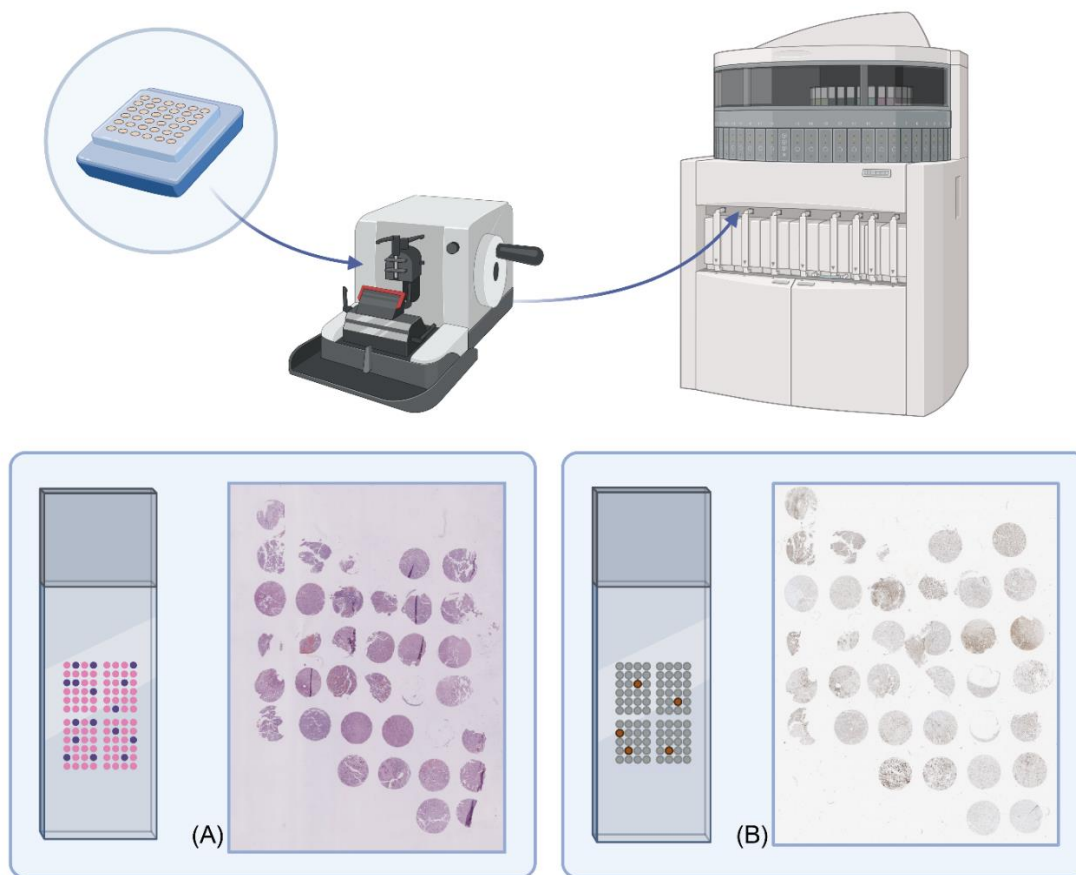
En total se distribuyeron 54 casos en 3 bloques con MAT, basados en mapas de MAT previamente establecidos, usado tejido de apéndice cecal como guía. Las secciones de los bloques de microarreglos fueron cortadas con un espesor de 4  $\mu$ m y montadas sobre portaobjetos hidrofílicos cargados negativamente (Bio SB, Hydrophilic Plus Microscope Slides) con un baño de flotación a 42° C, para posteriormente ser desparafinados, deshidratados y sometidos a incubación de anticuerpos.



**Figura 4. Construcción automatizada de microarreglos de tejido (MAT), con equipo TMA Master II:** Se crea un mapa del MAT en el software del TMA Master II, donde se define la cantidad, tamaño y disposición de los cilindros en el bloque receptor (A). El bloque receptor es perforado con aguja de corte de 2 mm, aspirando el cilindro de parafina en el orden y disposición del mapa (B). Se fotografía una imagen del bloque donante, en la que se selecciona el área a extraer y se determina el sitio donde será colocado (C). El equipo penetra el área seleccionada del bloque donante y extrae un cilindro de tejido (D), que posteriormente es insertado en el bloque receptor en el sitio indicado en el mapa (E).

## Inmunohistoquímica

Se tiñó un portaobjetos con la técnica de HyE, y se realizó inmunohistoquímica mediante el equipo automatizado Ventana BenchMark XT (figura 5), utilizando anticuerpos para factores de transcripción pituitaria: Pit-1 (monoclonal de ratón, clona D-7, Santa Cruz), SF-1 (monoclonal de ratón, clona BSB-149, Bio-SB) y Tpit (monoclonal de ratón, clona CL6251, Abcam); así como anticuerpos para marcadores hormonales pituitarios: ACTH (policlonal de conejo, Abcam), LH (monoclonal de ratón, clona C93, Dako), FSH (policlonal de conejo, clona EP257, Bio-SB), GH (policlonal de conejo, Dako), PRL (policlonal de conejo, Dako) y TSH (monoclonal de ratón, clona BSB-56, Bio-SB). Además, se realizó inmunohistoquímica para coctel de citoqueratinas AE1/AE3 (monoclonal de ratón, clona AE1/AE3, Dako). Las especificaciones de los anticuerpos utilizados se resumen en la tabla 2.



**Figura 5. Corte y montaje de MAT** para tinción por HyE e incubación automatizada de anticuerpos mediante equipo Ventana BenchMark XT. Ejemplos de corte histológico del histoarreglo #2, teñido con HyE (A) e inmunohistoquímica para SF-1 (B).

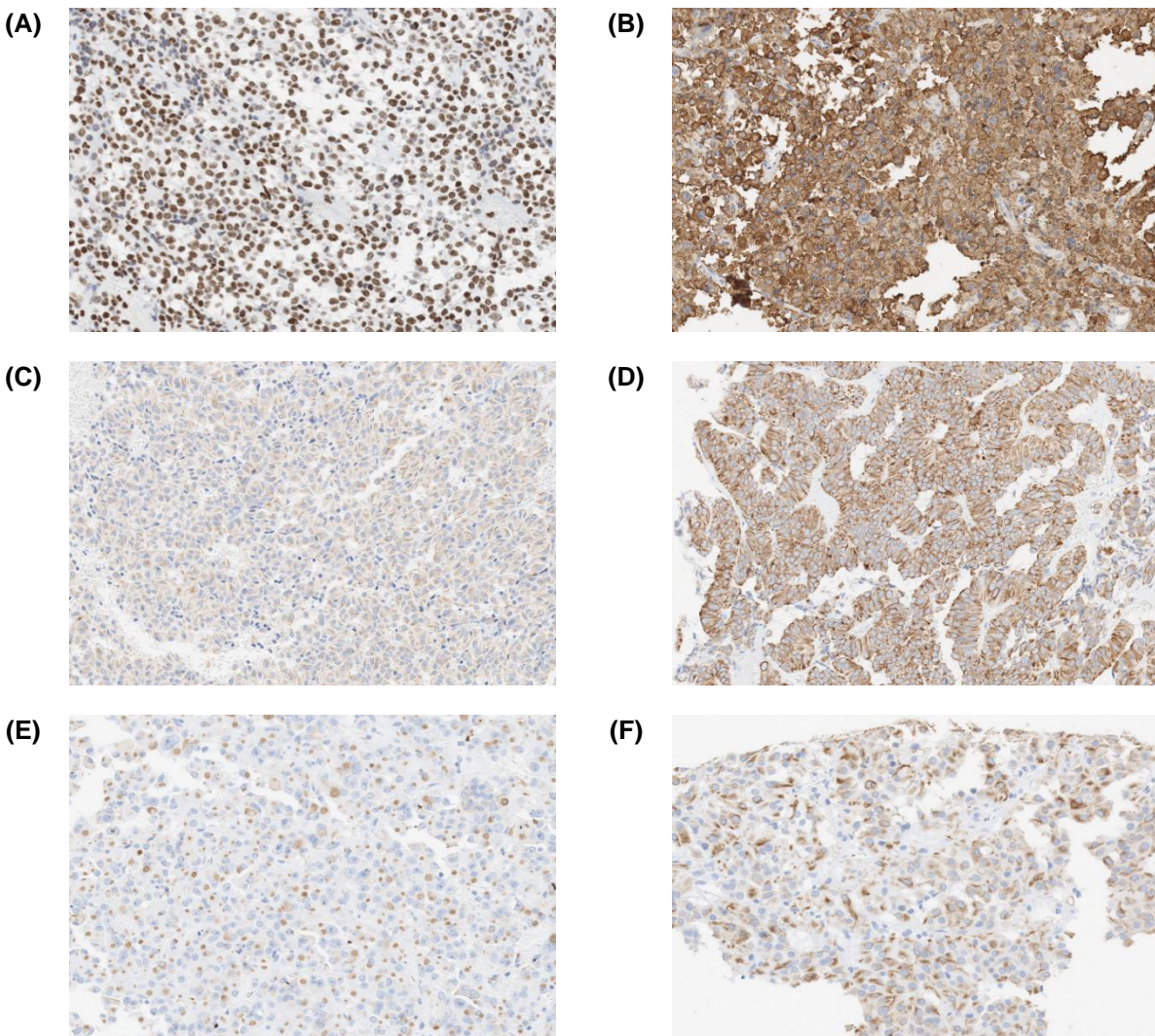
**Tabla 2. Anticuerpos utilizados para estudio inmunohistoquímico de FTP y HP**

Anticuerpo	Compañía	Clona	Dilución	Patrón de expresión
Pit-1	Santa Cruz	D-7	1:100	Nuclear
SF-1	Bio-SB	BSB-149	Prediluida	Nuclear
Tpit	Abcam	CL6251	1:200	Nuclear
ACTH	Abcam	Policlonal	1:1000	Citoplasmático
LH	Dako	C93	1:500	Citoplasmático
FSH	Bio-SB	EP257	1:100	Citoplasmático
GH	Dako	Policlonal	1:500	Citoplasmático
PRL	Dako	Policlonal	1:250	Citoplasmático
TSH	Dako	0042	1:100	Citoplasmático
CK	Dako	AE1/AE3	1:50	Citoplasmático

FTP: factores de transcripción pituitarios; HP: hormonas pituitarias; Pit-1: factor de transcripción pituitario específico; SF-1: factor esteroideogénico 1; Tpit: factor de transcripción T-box; ACTH: hormona adrenocorticotropa; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante de tiroides; CK: citoqueratina.



Los marcadores para factores de transcripción (Pit-1, Tpit y SF-1) se consideraron positivos en los casos con inmunoreactividad nuclear moderada a intensa, en una proporción igual o mayor al 5% de las células tumorales. Los marcadores hormonales (ACTH, LH, FSH, TSH, PRL, GH) se consideraron positivos en los casos con inmunoreactividad citoplasmática moderada a intensa, en una proporción igual o mayor al 5% de las células tumorales. La expresión de citoqueratina AE1/AE3 se clasificó cualitativamente como leve a moderada, intensa, con presencia de cuerpos fibrosos en menos o más de 70% de las células tumorales, en anillo o perinuclear. Ejemplos de los patrones positivos de inmunoreactividad se presentan en la figura 6.



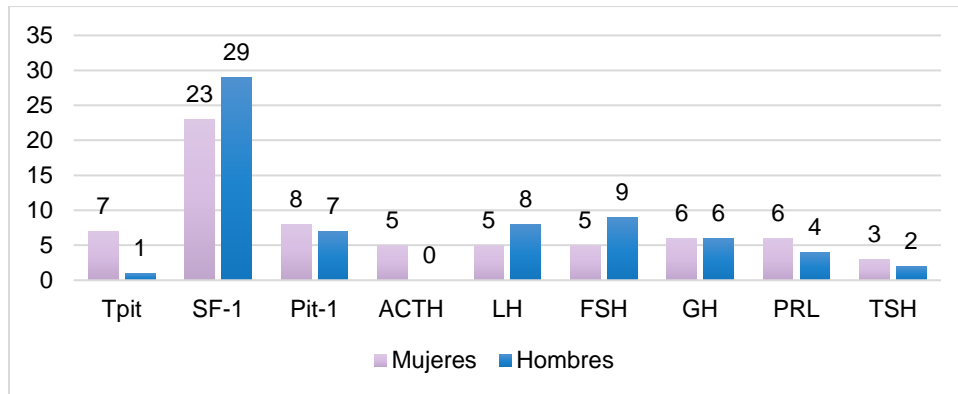
**Figura 6. Patrones de inmunohistoquímica interpretados como positivos:** Inmunoreactividad nuclear para FTP (A) y citoplasmática para HP (B); además de CK en intensidad leve a moderada (C), intensa (D), con patrón de anillos fibrosos (E), y perinuclear (F).

## **Análisis estadístico**

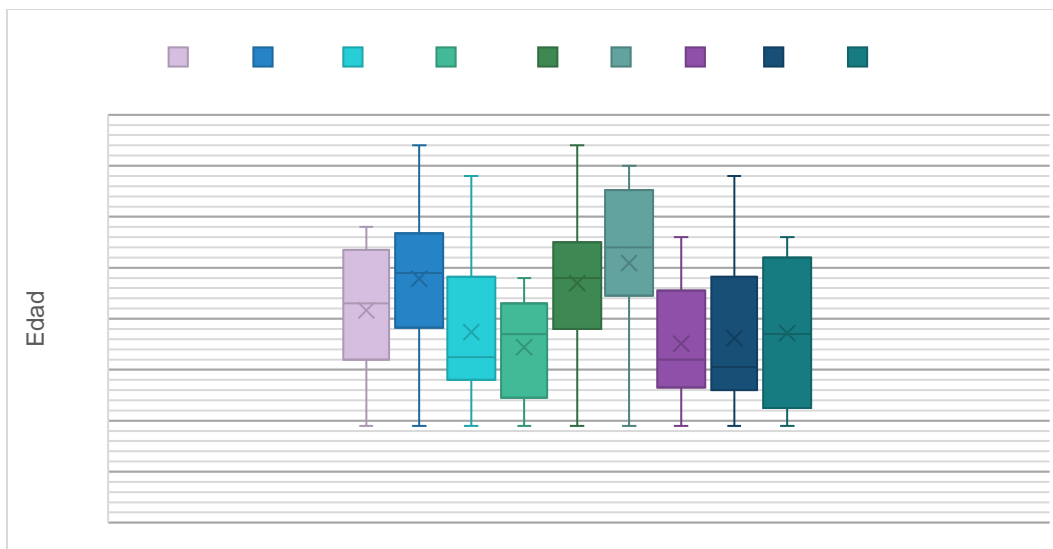
El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS Statistics 26. Las variables cuantitativas fueron evaluadas mediante medidas de tendencia central. Los resultados de inmunohistoquímica para factores de transcripción pituitarios fueron comparados, mediante el cálculo de indicadores de pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo), contra los resultados de marcadores hormonales, para determinar el rendimiento diagnóstico de los marcadores para factores de transcripción de cada linaje celular. Los hallazgos de inmunohistoquímica para todos los marcadores fueron cotejados, mediante el cálculo de coeficiente de correlación de Pearson, con los hallazgos histológicos, manifestaciones clínica y hallazgos por resonancia magnética. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor al 0.05.

## **VI. RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 54 pacientes con diagnóstico de TNEpit, de los cuales 44.4% fueron mujeres (n=24) y 55.6% hombres (n=30). La edad de presentación varió desde los 19 hasta los 74 años, con una media de 47.72 años. El factor de transcripción expresado con mayor frecuencia fue SF-1, siendo positivo en 96.3% de los casos (n=52), seguido por Pit-1 en el 27.8% (n=15) y Tpit en el 14.8% (n=8). Los resultados en la expresión de marcadores hormonales fueron más variables, con 9.3% de los casos resultando positivos para ACTH, 24.1% para LH, 25.9% para FSH, 22.2% para GH, 18.5% para PRL, y 9.3% para TSH.



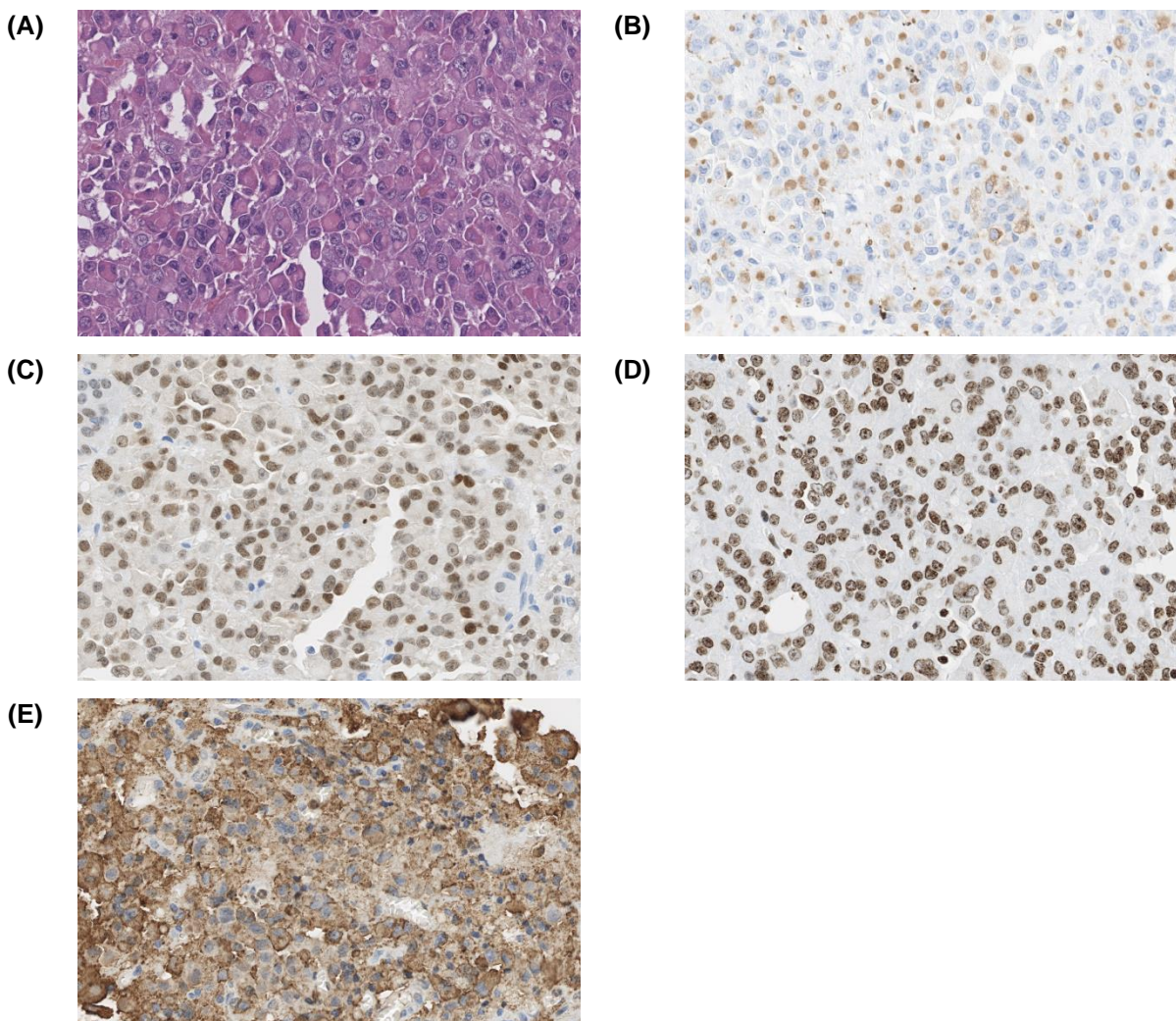
**Figura 7.** Distribución por sexo de expresión positiva para FTP y HP



**Figura 8.** Distribución de edades de pacientes con TNEpit dentro de cada grupo de marcadores de IHQ

En la expresión de CK AE1/AE3, 55.6% de los casos resultaron negativos y 44.4% positivos, presentando inmunoreactividad leve a moderada en 31.5% de los casos, intensa en 5.6%, patrón de cuerpos fibrosos en 5.6% (1.9% en menos del 70% y 3.7% en más del 70% de las células tumorales, y patrón perinuclear en 1.9%. En base a estos patrones se pudieron identificar 2 casos de tumores somatotropos escasamente granulados, que curiosamente coexpresan SF-1, un caso de tumor inmaduro de linaje Pit1, y un tumor plurihormonal maduro de linaje Pit1.





**Figura 9. Tumor somatotropo escasamente granulado con coexpresión de SF-1, compuesto por células pleomórficas, relativamente discohesivas, con cuerpos hialinos perinucleares prominentes en tinción de HyE (A), los cuales se resaltan con IHQ para queratinas(B) en más del 70% de las células tumorales. Marcadores para FTP revelan positividad nuclear intensa y difusa para Pit-1 (C) y SF-1 (D) en las células tumorales, además de inmunoreactividad citoplasmática leve a moderada para GH (E).**

Tomando en cuenta su diámetro mayor por RMN, 11.1% de casos fueron clasificados como microadenomas (n=6), 51.9% como macroadenomas (n=28) y 37% como adenomas gigantes (n=20), presentando medidas que oscilaron entre un mínimo de 0.3 cm y máximo 20 cm, con media de 3.73 cm. Clínicamente, la mayoría de los pacientes presentaron alteraciones visuales (85%, n=46) y cefalea (66.7%, n=36), sin embargo no

se encontró asociación estadísticamente significativa entre éstos síntomas y los diversos grupos de FTP y HP, exceptuando únicamente a GH y TSH que presentaron correlación negativa estadísticamente significativa con el síntoma de alteraciones visuales. Los datos clínicos y categoría por medidas de los casos estudiados se enlistan en la tabla 3.

		<b>% (n)</b>
<b>Sexo</b>	Mujeres	44.4% (24)
	Hombres	55.6% (30)
<b>Categoría<sup>1</sup></b>	Microadenoma	11.1% (6)
	Macroadenoma	51.9% (28)
	Adenoma gigante	37% (20)
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Alteraciones visuales	85.2% (46)
	Cefalea	66.7% (36)
	Acromegalia/Gigantismo	5.6% (3)
	Amenorrea	3.7% (2)
	Galactorrea	13% (7)
	Enfermedad de Cushing	9.3% (5)
	Apoplejía pituitaria	3.7% (2)
	Panhipopituitarismo	3.7% (2)

<sup>1</sup>Categoría determinada de acuerdo con diámetro mayor por resonancia magnética nuclear; TNEpit: tumores neuroendocrinos pituitarios.

Dentro del análisis entre la expresión de marcadores de IHQ y las manifestaciones clínicas, se observó correlación significativa entre la presencia de amenorrea y la expresión de ACTH ( $r=0.276$ ), PIT1 ( $r=0.316$ ), GH ( $r=0.367$ ), PRL ( $r=0.411$ ), y TSH ( $r=0.276$ ). La presencia de galactorrea presentó correlación con la expresión de PIT1 ( $r=0.376$ ), y PRL ( $r=0.526$ ). La presencia de enfermedad de Cushing presentó correlación con la expresión de TPIT ( $r=0.406$ ), ACTH ( $r=0.559$ ), y GH ( $r=0.444$ ). La presencia de alteraciones visuales se correlacionó negativamente con la expresión de GH ( $r=-0.404$ ), y TSH ( $r=-0.406$ ). La correlación entre cada una de las manifestaciones clínicas y la expresión de marcadores de IHQ, resaltando los resultados estadísticamente significativos, se resume en la tabla 4.

**Tabla 4. Correlación entre manifestaciones clínicas y expresión de inmunohistoquímica**

	TPIT	ACTH	SF1	LH	FSH	PIT1	GH	PRL	TSH
Visuales	-0.266	-0.226	-0.082	-0.009	-0.110	-0.091	<b>-0.404<sup>b</sup></b>	-0.070	<b>-0.406<sup>b</sup></b>
Cefalea	-0.037	0.090	0.069	0.123	-0.030	0.088	-0.094	0.135	-0.045
Acromegalia	-0.101	-0.077	0.048	-0.137	0.041	0.211	0.259	0.092	-0.077
Amenorrea	0.194	<b>0.276<sup>a</sup></b>	0.038	0.119	0.108	<b>0.316<sup>a</sup></b>	<b>0.367<sup>b</sup></b>	<b>0.411<sup>b</sup></b>	<b>0.276<sup>a</sup></b>
Galactorrea	0.149	0.257	0.076	0.170	0.023	<b>0.376<sup>b</sup></b>	0.192	<b>0.526<sup>b</sup></b>	0.257
E. Cushing	<b>0.406<sup>b</sup></b>	<b>0.559<sup>b</sup></b>	0.063	0.119	0.103	0.087	<b>0.444<sup>b</sup></b>	0.177	0.339
Apoplejía	-0.082	-0.063	0.038	-0.110	0.108	-0.122	-0.105	0.093	-0.063

<sup>a</sup> Correlación significativa,  $p < 0.05$ ; <sup>b</sup> Correlación significativa,  $p < 0.01$

Al comparar la frecuencia de expresión de FTP y HP por inmunohistoquímica contra las clasificaciones de neuroimagen, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tumores expresores de ACTH y GH. Se observó una frecuencia significativamente mayor de microadenomas entre los tumores expresores de ACTH y GH (60% y 33.3%,  $p=0.001$ ). Entre los demás marcadores de IHQ, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tamaño. Las frecuencias de las categorías por diámetro mayor, para cada uno de los marcadores de IHQ expresados, se incluyen en la tabla 5.

**Tabla 5. Relación entre clasificación por medida de TNEpit y la expresión de marcadores para FTP y HP**

	n <sup>1</sup>	Clasificación de acuerdo con el diámetro mayor % (n)			
		Microadenoma	Macroadenoma	Adenoma gigante	
TPIT	8	25% (2)	37.5% (3)	37.5% (3)	$p=0.367$
ACTH	5	60% (3)	40% (2)	0% (0)	$p=0.001^*$
SF1	52	9.6% (5)	53.8% (28)	36.5% (19)	$p=0.135$
LH	13	15.4% (2)	53.8% (7)	30.8% (4)	$p=0.788$
FSH	14	14.3% (2)	57.1% (8)	28.6% (4)	$p=0.726$
PIT1	15	20% (3)	53.3% (8)	26.7% (4)	$p=0.352$
GH	12	33.3% (4)	58.3% (7)	8.3% (1)	$p=0.005^*$
PRL	10	20% (2)	50% (5)	30% (3)	$p=0.593$
TSH	5	40% (2)	60% (3)	0% (0)	$p=0.044$

\* Resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). <sup>1</sup>Cantidad de casos positivos para marcadores de inmunohistoquímica.

Así mismo, se registraron las categorías determinadas por neuroimagen para la clasificación de Hardy y Knosp, en su versión simplificada, para cada paciente. Dentro de la escala de clasificación de Hardy, la mayoría de los casos se clasificaron como grado III (38.9%, n=21), seguidos por el grado II (25.9%, n=14), grado IV (22.2%, n=12), y grado I (13%, n=7). Dentro de la escala de Knosp, la mayoría de los tumores se clasificaron como grado 4 (24.1%, n=13), seguido del grado 1 (20.4%, n=11), grado 0 (18.5%, n=10), grado 2 (18.5%, n=10), y grado 3 (18.5%, n=10). Los datos de extensión e invasión radiológica se resumen en la tabla 6.

		% (n)
<b>Sexo</b>	Mujeres	44.4% (24)
	Hombres	55.6% (30)
<b>Categoría</b>	Microadenoma	11.1% (6)
	Macroadenoma	51.9% (28)
	Adenoma gigante	37% (20)
<b>Clasificación de Hardy</b>	I	13% (7)
	II	25.9% (14)
	III	38.9% (21)
	IV	22.2% (12)
<b>Escala de Knosp</b>	Grado 0	18.5% (10)
	Grado 1	20.4% (11)
	Grado 2	18.5% (10)
	Grado 3	18.5% (10)
	Grado 4	24.1% (13)

En correlación con la frecuencia significativamente mayor se microadenomas entre los tumores expresores de ACTH y GH, se observó una frecuencia significativamente mayor de ambas hormonas dentro de la categoría I de la clasificación de Hardy (60% y 41.7%,  $p=0.009$ ), mientras que únicamente se observó una frecuencia significativamente mayor de ACTH dentro del grado 0 de la clasificación de Knosp. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas clasificaciones radiológicas y los demás grupos de expresión de FTP y HP. El resumen de las frecuencias observadas de la

expresión de FTP y HP, para cada grupo dentro de las clasificaciones de Hardy y Knosp, se resumen en las tablas 7 y 8.

**Tabla 7. Frecuencia de categorías en clasificación de Hardy, en relación con expresión de IHQ para FTP y HP**

	n <sup>1</sup>	Clasificación de Hardy % (n)				
		I	II	III	IV	
TPIT	8	25% (2)	12.5% (1)	25% (2)	37.5% (3)	p= 0.368
ACTH	5	60% (3)	20% (1)	0% (0)	20% (1)	p=0.009*
SF1	52	11.5% (6)	26.9% (14)	40.4% (21)	21.2% (11)	p=0.234
LH	13	15.4% (2)	23.1% (3)	46.2% (6)	15.4% (2)	p=0.868
FSH	14	14.3% (2)	28.6% (4)	28.6% (4)	28.6% (4)	p=0.817
PIT1	15	26.7% (4)	13.3% (2)	40% (6)	20% (3)	p=0.228
GH	12	41.7% (5)	16.7% (2)	33.3% (4)	8.3% (1)	p=0.008*
PRL	10	30% (3)	10% (1)	30% (3)	30% (3)	p=0.209
TSH	5	40% (2)	20% (1)	20% (1)	20% (1)	p=0.296

\*Resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). <sup>1</sup>Cantidad de casos positivos para marcadores de inmunohistoquímica.

**Tabla 8. Frecuencia de categorías en clasificación de Knosp, en relación con expresión de IHQ para FTP y HP**

	n*	Clasificación de Knosp % (n)					
		Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
TPIT	8	25% (2)	0% (0)	0% (0)	37.5% (3)	37.5% (3)	p=0.171
ACTH	5	80% (4)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	20% (1)	p=0.006*
SF1	52	17.3% (9)	21.2% (11)	19.2% (10)	19.2% (10)	23.1% (12)	p=0.577
LH	13	30.8% (4)	7.7% (1)	23.1% (3)	30.8% (4)	7.7% (1)	p=0.183
FSH	14	21.4% (3)	7.1% (1)	28.6% (4)	14.3% (2)	28.6% (4)	p=0.544
PIT1	15	33.3% (5)	20% (3)	13.3% (2)	6.7% (1)	26.7% (4)	p=0.355
GH	12	50% (6)	16.7% (2)	16.7% (2)	0% (0)	16.7% (2)	p=0.021
PRL	10	40% (4)	10% (1)	10% (1)	0% (0)	40% (4)	p=0.101
TSH	5	60% (3)	9.1% (1)	0% (0)	0% (0)	20% (1)	p=0.126

\*Resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). <sup>1</sup>Cantidad de casos positivos para marcadores de inmunohistoquímica.

Dentro de los hallazgos histopatológicos, no se observó relación estadísticamente significativa entre los diversos patrones arquitecturales y la frecuencia de expresión de IHQ para FTP y HP. Sin embargo, se observó en general una mayor frecuencia de tumores con patrón sólido (64.8%, n=25), seguido por el patrón papilar (16.7%, n=9), trabecular (11.1%, n=6), y con pseudorosetas (7.4%, n=4), sin predominio significativo de expresión de algún marcador de IHQ dentro de estas categorías. La frecuencia de cada



patrón arquitectural, dentro de cada grupo de expresión de marcadores de IHQ, se resume en la tabla 9.

**Tabla 9. Características arquitecturales de TNEpit en relación con la expresión de IHQ**

	N*	Características arquitecturales % (n)				p
		Sólido	Papilar	Trabecular	Pseudorosetas	
TPIT	8	50% (4)	25% (2)	12.5% (1)	12.5% (1)	0.788
ACTH	5	60% (3)	0% (0)	40% (2)	0% (0)	0.140
SF1	52	65.4% (34)	17.3% (9)	11.5% (6)	5.8% (3)	0.125
LH	13	69.2% (9)	7.7% (1)	15.4% (2)	7.7% (1)	0.762
FSH	14	57.1% (8)	14.3% (2)	21.4% (3)	7.1% (1)	0.562
PIT1	15	80% (12)	0% (0)	20% (3)	0% (0)	0.065
GH	12	83.3% (10)	0% (0)	16.7% (2)	0% (0)	0.175
PRL	10	70% (7)	0% (0)	30% (3)	0% (0)	0.074
TSH	5	60% (3)	0% (0)	40% (2)	0% (0)	0.140

\*Cantidad de casos positivos para marcadores de inmunohistoquímica.

Citológicamente, la mayoría de los TNEpit se encontraron conformados predominantemente por células basofílicas (31.5%, n=17), seguidas por acidofílicas (29.6%, n=16), con celularidad mixta (27.8%, n=15), y cromófobas (11.1%, n=6), sin encontrarse relación estadísticamente significativa entre estos hallazgos y la frecuencia de expresión de los marcadores de IHQ. La frecuencia de cada uno de estos parámetros, dentro de cada grupo de expresión de marcadores de IHQ, se resume en la tabla 10.

**Tabla 10. Características citológicas de TNEpit en relación con la expresión de IHQ**

	Características citológicas % (n)				p
	Acidofílico	Basofílico	Cromófobo	Patrón mixto	
TPIT	25% (2)	25% (2)	12.5% (1)	37.5% (3)	0.912
ACTH	20% (1)	20% (1)	20% (1)	40% (2)	0.779
SF1	30.8% (16)	28.8% (15)	11.5% (6)	28.8% (15)	0.210
LH	23.1% (3)	23.1% (3)	15.4% (2)	38.5% (5)	0.655
FSH	35.7% (5)	35.7% (5)	7.1% (1)	21.4% (3)	0.829
PIT1	33.3% (5)	26.7% (4)	13.3% (2)	26.7% (4)	0.950
GH	25% (3)	25% (3)	8.3% (1)	41.7% (5)	0.683
PRL	20% (2)	40% (4)	10% (1)	30% (3)	0.873
TSH	20% (1)	20% (1)	20% (1)	40% (2)	0.779

\*Cantidad de casos positivos para marcadores de inmunohistoquímica.

Otras características histológicas evaluadas incluyeron hemorragia, presente en 50% (n=27) de los TNEpit, necrosis en 13% (n=7), atipia citológica en 11.1% (n=6), y conteo mitótico mayor a 2 en 10 campos de alto poder en 3.7% (n=2). En el análisis bivalente, se observó correlación negativa entre la presencia de hemorragia y expresión de PIT1 ( $r=-0.289$ ); mientras que se observó correlación positiva entre la presencia de necrosis y expresión de TPIT ( $r=0.460$ ), la presencia de atipia y expresión de PIT1 ( $r=0.307$ ), y la presencia de más de 2 mitosis en 10 campos de alto poder y expresión de PIT1 ( $r=0.316$ ) y PRL ( $r=0.411$ ). No se observó correlación significativa entre ninguna de las características histológicas y los marcadores de IHQ dentro del linaje gonadotropo. El coeficiente de correlación entre estos parámetros histológicos y la expresión de marcadores de IHQ, así como sus respectivas frecuencias, se resumen en la tabla 11.

**Tabla 11. Correlación entre características histológicas sugestivas de crecimiento acelerado y expresión de IHQ**

	% (n)	TPIT	ACTH	SF1	LH	FSH	PIT1	GH	PRL	TSH
		14.8% (8)	9,3% (5)	96.3% (52)	24.1% (13)	25.9% (14)	27.8% (15)	22.2% (12)	18,5% (10)	9.3% (5)
<b>Hemorragia</b>	50 (27)	0.209	0.064	0.000	0.043	-0.169	<b>-0.289<sup>a</sup></b>	-0.089	-0.191	-0.064
<b>Necrosis</b>	13 (7)	<b>0.460<sup>b</sup></b>	-0.123	-0.216	-0.217	-0.103	-0.239	-0.206	-0.184	-0.123
<b>Atipia</b>	11.1 (6)	-0.147	-0.113	-0.243	-0.199	-0.075	<b>0.307<sup>a</sup></b>	0.094	-0.017	0.090
<b>&gt; 2 mitosis<sup>c</sup></b>	3.7 (2)	-0.082	-0.063	0.038	-0.110	-0.116	<b>0.316<sup>a</sup></b>	-0.105	<b>0.411<sup>b</sup></b>	-0.063

<sup>a</sup> Correlación significativa,  $p < 0.05$ ; <sup>b</sup> Correlación significativa,  $p < 0.01$ ; <sup>c</sup> Mitosis en 10 campos de alto poder

El rendimiento diagnóstico de la comparación entre ACTH y TPIT mostró una sensibilidad (SS) y un valor predictivo negativo (VPN) más altos, alcanzando el 95.7% y 89.8% respectivamente, mientras que la especificidad (SP) y el valor predictivo positivo (VPP) fueron más bajos, con valores de 37.2% y 60%. Por otro lado, al comparar LH y FSH con SF1, la sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron muy bajos (23.1% y 2.4% para LH, y 25% y 2.5% para FSH), aunque la especificidad fue moderada y el valor predictivo positivo fue alto (50% y 92.3% para LH, y 50% y 92.9% para FSH). En cuanto a la comparación de GH, PRL y TSH con PIT1, los resultados fueron variables: GH mostró una sensibilidad de 66.7%, especificidad de 94.9%, VPP de 83.3% y VPN de 88.1%; PRL tuvo una sensibilidad de 60%, especificidad de 97.4%, VPP de 90% y VPN de 86.4%; y TSH presentó una sensibilidad de 26.7%, especificidad de 97.4%, VPP de 80% y VPN

de 77.6%. Los valores de SS, SP, VPP y VPN, para cada hormona pituitaria, se resumen en la tabla 12.

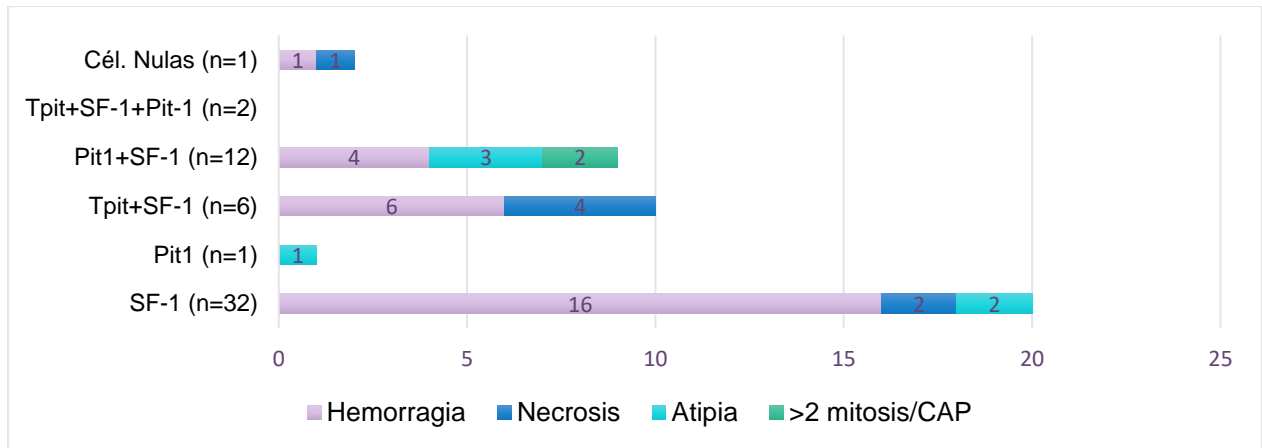
		<b>SS</b>	<b>SP</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
TPIT	ACTH	95.7%	37.5%	60%	89.8%
SF1	LH	23.1%	50%	92.3%	2.4%
	FSH	25%	50%	92.9%	2.5%
PIT1	GH	66.7%	94.9%	83.3%	88.1%
	PRL	60%	97.4%	90%	86.4%
	TSH	26.7%	97.4%	80%	77.6%

*SS: Sensibilidad; SP: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.*

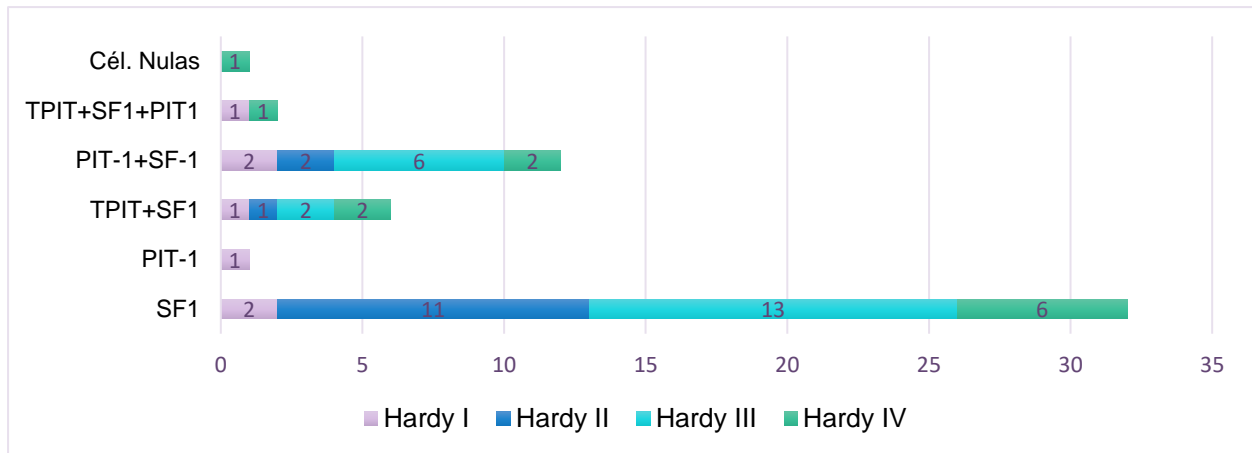
Al evaluar el coeficiente kappa para los tres linajes pituitarios, en relación con la expresión de hormonas pituitarias, se observó una concordancia baja entre los resultados de ACTH y Tpit ( $k=0.392$ ), entre TSH y Pit-1 ( $k=0.303$ ), y una concordancia muy baja entre LH y FSH con SF-1 ( $k=-0.026$  y  $-0.025$ , respectivamente). Por su parte, se observó una concordancia moderada entre GH y PRL con Tpit ( $k=0.656$  y  $0.640$ , respectivamente).

Como hallazgo adicional, se identificaron 35.5% ( $n=19$ ) de casos que presentaron positividad para más de un linaje celular. De estos, la combinación más prevalente fue de SF-1 y Pit-1 con 22.2% ( $n=12$ ), seguida por SF-1 y Tpit con 9.25% ( $n=5$ ), y SF-1 con Tpit y Pit-1 en 3.7% ( $n=2$ ). Se identificó solamente un caso de TNEpit de células nulas (1.85%), el cual fue negativo para todos los marcadores de hormonas pituitarias y factores de transcripción pituitarios. Con el fin de determinar si existe potencial relevancia clínica entre estos patrones de expresión de FTP, se realizaron tablas cruzadas, evaluadas con chi-cuadrada de Pearson, cotejándolos contra la frecuencia de características histológicas sugestivas de crecimiento acelerado (figura 9) y los hallazgos dentro de la clasificación de Hardy (figura 10) y Knosp (figura 11).

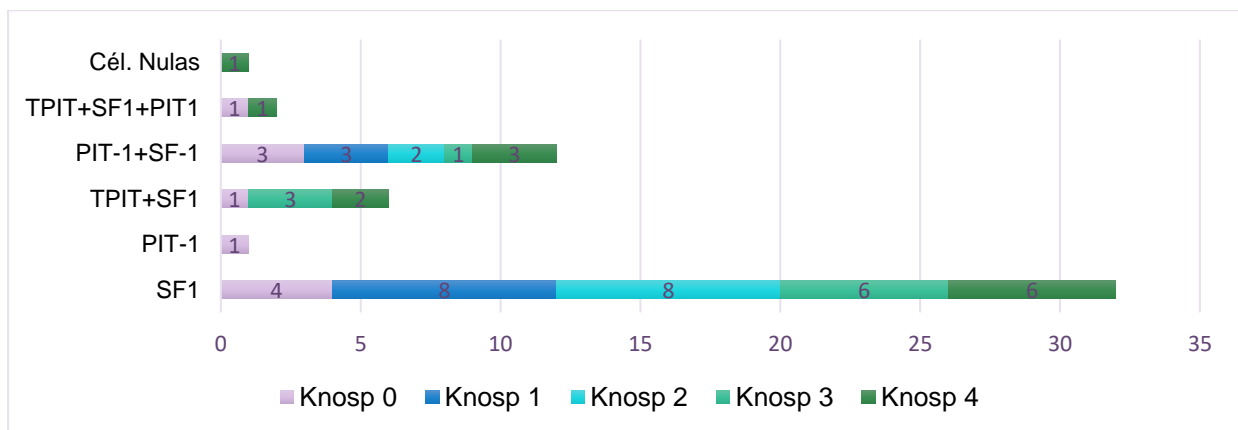
No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de patrones de expresión de FTP, al cotejarse con las clasificaciones de Hardy y Knosp. Sin embargo, se observó una frecuencia significativamente mayor de casos con presencia histológica de hemorragia en el grupo expresor de SF-1 ( $p=0.045$ ), de necrosis en el grupo expresor de Tpit y SF1 ( $p=0.000108$ ), y de atipia en el grupo de tumores expresores de SF1 y Pit-1.



**Figura 10.** Frecuencia de características histológicas de crecimiento acelerado, para cada patrón de expresión de FTP.



**Figura 11.** Clasificación de Hardy dentro de cada grupo de patrones de expresión de FTP.



**Figura 12.** Clasificación de Knosp dentro de cada grupo de patrones de expresión de FTP.

## VII. DISCUSIÓN

La evolución en el abordaje y sistemas de clasificación modernos para los TNEpit ha culminado en la evaluación de FTP por IHQ, formando un sistema de clasificación basado en linajes. Inicialmente sirvieron de herramienta para revelar que muchos tumores, previamente denominados de células nulas, realmente pertenecían a linajes celulares pituitarios determinados, independientemente de la ausencia de expresión para hormonas pituitarias.(46) En un estudio unicéntrico realizado en Hong Kong se analizaron 113 casos de TNEpit no funcionales, de los cuales 70.8% fueron clasificados como “células nulas” mediante la expresión de marcadores hormonales. Posteriormente se realizó inmunohistoquímica para FTP, revelando que únicamente el 11.3% de estos tumores permanecieron verdaderamente negativos para la expresión de FTP. Del 88.7% restante, se encontró que **58.4%** de estos tumores fueron de linaje SF-1, **18.6%** fue de linaje TPIT y **6.2%** fue de linaje PIT-1, mientras que **16.8%** no expresaron ningún factor de transcripción. Adicionalmente **4.4%** de los tumores expresaron más de un factor de transcripción, con 4 tumores coexpresando SF-1 y PIT-1, y 1 tumor coexpresando TPIT y PIT-1.(47)

En nuestra población, sólo se observó relación estadísticamente significativa entre la expresión de ACTH y GH con la presencia de masas pequeñas y sin datos radiológicos de invasión local, al compararse contra las escalas de clasificación de Hardy y Knosp. Los resultados limitados en cuanto a la relación de la expresión de FTP con los sistemas de clasificación radiológica nos indican una pobre relevancia clínica, al menos en nuestra población, en la clasificación y subclasificación de TNEpit. Estos resultados, sin embargo, se ven limitados por el número de muestra menor al de diversas series publicadas, con una menor frecuencia de neoplasias con linajes de Tpit y Pit-1.

En cuanto al rendimiento diagnóstico de las pruebas para HP, se encuentran resultados variables dentro de cada linaje pituitario. Al comparar contra Tpit, ACTH mostró una alta especificidad (95.7%) y alto valor predictivo negativo (89.8%), haciéndola útil para descartar casos que no expresan este linaje. Sin embargo, su sensibilidad es baja (37.2%), con valor predictivo positivo (60%) reflejando una moderada precisión para confirmar la presencia de linaje Tpit utilizando únicamente un marcador hormonal.

Los resultados para LH y FSH, al compararlos con SF-1, demuestran una baja sensibilidad de las HP (23.1% y 25%, respectivamente) y un valor predictivo positivo muy reducido (2.4% y 2.5%), al generar una alta proporción de falsos negativos por su limitada capacidad para identificar casos de linaje SF-1. Sin embargo, ambos marcadores tienen una especificidad moderada (50%), con un valor predictivo negativo alto (92.3% y 92.9%, respectivamente).

Entre los resultados de los marcadores hormonales del linaje Tpit, se observaron variaciones en su rendimiento diagnóstico. GH presentó una sensibilidad moderada (66.7%), con una alta especificidad (94.4%), y valor predictivo positivo y negativo altos (83.3% y 88.1%, respectivamente), denotando una aceptable utilidad para identificar los casos dentro de este linaje. PRL presenta sensibilidad menor (60%), pero con especificidad y valor predictivo positivo mayores (97.4% y 90%, respectivamente). Finalmente, TSH presenta una especificidad baja (26.7%), con VPP moderado (80%), denotando su limitada capacidad para determinar casos dentro de este linaje, pero con alta especificidad (97.4%).

Diversos estudios han cuestionado la utilidad de realizar inmunohistoquímica para los tres marcadores de FTP en conjunto con los seis marcadores hormonales, acompañados por otros marcadores complementarios como GATA3, receptor alfa de estrógenos y Ki67. (11,48,49) Dichos estudios han realizado estudios de clasificación por inmunohistoquímica para TNEpit, denotando el limitado valor diagnóstico de los marcadores para HP. En una cohorte retrospectiva de 1169 pacientes, se identificaron 1055 casos de TNEpit los cuales fueron categorizados por IHQ, resultando en **42.5%** tumores gonadotropos, **29.9%** PIT1 positivos, **17.1%** corticotropos y **4.5%** tumores de células nulas. En este estudio se resalta la alta precisión diagnóstica de SF1 para identificar tumores gonadotropos, presentando una sensibilidad de 96% y especificidad de 98%, además de un valor predictivo positivo de 98.8% y valor predictivo negativo de 92%, siendo estos resultados estadísticamente significativos. En contraste, la sensibilidad de LH y FSH en diagnosticar tumores gonadotropos fue más baja, de 27.4% y 58.7%, respectivamente.(25) Estos hallazgos resaltan la utilidad diagnóstica superior de SF1 en comparación con LH y FSH.

De acuerdo con los hallazgos encontrados en nuestra población, todas las hormonas pituitarias presentan un rendimiento diagnóstico menor a los FTP para detectar casos positivos para cada linaje pituitario. Los marcadores hormonales para el grupo Tpit resultaron con mayores porcentajes de valor predictivo positivo y alta especificidad, sin embargo, la baja cantidad de casos positivos en nuestra muestra limita esos resultados. No obstante, en general, el rendimiento de los marcadores para hormonas pituitarias nos indica un bajo valor diagnóstico para detectar tumores en base a su linaje pituitario, y por ende la correcta identificación de tumores de células nulas. Aunque nuestros casos no estaban previamente clasificados, la realización exclusiva para marcadores de HP en nuestra población hubiera supuesto un mayor porcentaje de tumores de células nulas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los marcadores de IHQ en cuanto a los patrones histológicos y características. Entre los hallazgos clínicos, los tumores expresores de GH y TSH presentaron una correlación negativa estadísticamente significativa con la presencia de alteraciones visuales, en función de sus dimensiones menores al momento del diagnóstico. Los grupos en los que correlacionaron positivamente las manifestaciones clínicas con la expresión hormonal fueron ACTH y PRL. Dentro de los tumores Tpit y Pit-1 positivos, ambos FTP y todas las hormonas de sus correspondientes linajes presentaron correlación con al menos un síntoma; mientras que que SF-1, LH y FSH no presentaron correlación con ningún síntoma clínico. Aunque muestren valores significativos, la correlación o no de FTP y HP con las manifestaciones clínicas nos dicen más acerca de la biología de estas neoplasias, pero aportan poco en valor pronóstico para estos pacientes.

Por otro lado, la mínima presencia de diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de HP y FTP, al compararlos contra parámetros clínicos y radiológicos, nos sugiere una limitada utilidad práctica de realizar un panel tan extenso de marcadores de IHQ. Los datos histológicos sugestivos de crecimiento acelerado o potencial agresividad, aunque resultaron significativos en algunos marcadores, son parámetros que no se encuentran establecidos apropiadamente como predictores de curso clínico agresivo, y su verdadera utilidad práctica es contradictoria en la literatura. Ante estos hallazgos,

sugerimos que es posible reducir el panel inmunohistoquímico sin afectar el pronóstico de los pacientes.

Sood y colaboradores(11) han propuesto un algoritmo estratificado, que inicie con FTP y posteriormente se continúe con hormonas relevantes para los FTP identificados. Entre sus hallazgos se encontró que la mayoría de los tumores (56.1%), previamente determinados gonadotropos y corticotropos, podrían ser diagnosticados correctamente mediante IHQ para FTP como primer paso, o incluso hasta como el único caso en hasta el 50% de los casos; el tercio de los casos (34%) que fue PIT1 positivo, sin embargo, sí requirió de un segundo panel de IHQ adicional para GH, PRL y TSH. Realizar únicamente marcadores hormonales tampoco resultaría factible, ya que se subdiagnosticarían 1.4% a 6% que son únicamente PIT1 positivos.

Los abordajes estratificados propuestos en la literatura(1,11,46,48) suponen un método eficaz para clasificar y subclasificar TNEpit, sin la necesidad de realizar un panel tan extenso de IHQ. El algoritmo propuesto por el Grupo Europeo de Patología Pituitaria (32) sugiere iniciar el abordaje con marcadores para HP, seguido por FTP para casos negativos a hormonas. Propuestas más actuales(1,46) sugieren realizar un abordaje estratificado que inicie con marcadores para FTP, seguido por marcadores hormonales que sean específicos para cada linaje. Subsecuentemente, en resultado a la realización generalizada de paneles que incluyen FTP, se ha encontrado una mayor frecuencia de tumores que expresan más de un linaje pituitario. Especialmente se han identificado tumores multilínaje expresores de Pit1 y SF-1, con características clínicas particulares que pudieran ameritar establecer un nuevo subtipo de TNEpit.(50)

Aunque se sale del objetivo de esta tesis, se menciona como hallazgo adicional la presencia de 35.5% de TNEpit multilínaje en nuestra muestra. La combinación más prevalente fue de SF-1 con Pit-1, hallazgo que correlaciona con la literatura. Antes de dar luz a los TNEpit multilínaje, muchos de estos tumores eran clasificados como tumores plurihormonales inmaduros de linaje Pit-1.(50) Entre los casos de nuestra población, uno de ellos expresó GH y CK AE1/AE3 en patrón de cuerpos fibrosos en más del 70% de las células tumorales, siendo diagnosticado como tumor somatotropo densamente granuloso, con coexpresión de SF-1. Este hallazgo correlaciona con publicaciones más



actuales, como la publicada en 2024 por Dottermusch y colaboradores, en la que se ha encontrado que los TNEpit somatotropos densamente granulados frecuentemente pueden presentar coexpresión de Pit1 con SF-1, hasta en un 74%, presentando características clínicas, moleculares y pronósticas distintivas.(51)

En otro estudio retrospectivo, realizado en 2021, se analizaron 73 casos de pacientes diagnosticados como TNEpit gonadotropos expresores de SF1, dentro de los cuales se identificó un 30.1% de tumores que expresaban HP o FTP adicionales. Al comparar los datos clínicos y patológicos, se encontró que los pacientes del grupo plurihormonal fueron significativamente más jóvenes que los del grupo exclusivamente gonadotropo, mostrando una media de edad de 46 y 56 años respectivamente. Además, se observó que los tumores del grupo plurihormonal exhibieron un comportamiento significativamente más agresivo, mostrando datos de agresividad en 50% de los tumores, a comparación de 16% del grupo gonadotropo.(36) En otro estudio realizado en 2022 se argumenta que, aunque los tumores con combinaciones inusuales de HP pudieran presentar comportamientos clínicos agresivos, no se ha encontrado un enlace específico entre patrones específicos de expresión hormonal que se relacionen con características tumorales de agresividad.(35)

En los estudios más actuales, que integran la evaluación de FTP para el abordaje de TNEpit, se indica que no existe una correlación clara establecida entre la expresión hormonal y su agresividad, exceptuando subtipos específicos de TNEpit conocidos por ser de alto riesgo, como el Tumor de células de Crooke, tumores lactotropos en pacientes masculinos, o tumores somatotropos escasamente granulados. Considerando la gran variabilidad que existe en la expresión de marcadores para HP en los TNEpit, tanto en la literatura como en nuestra muestra, es preciso indicar que los subtipos de alto riesgo pudieran ser clasificados mediante el uso exclusivo de FTP, complementado por marcadores para citoqueratinas de alto peso molecular para la identificación de diversos subtipos. Este abordaje pudiera ser particularmente útil en contextos limitados, en los que un panel más extenso, y de limitado valor clínico y pronóstico, supone un gasto económico innecesario.

## VIII. CONCLUSIONES

La subclasificación de los TNEpit permite ofrecer un pronóstico y tratamiento individualizados, con el potencial de ofrecer medidas terapéuticas eficientes y personalizadas. Tradicionalmente, el abordaje inmunohistoquímico de estas lesiones se ha centrado en el uso de múltiples marcadores hormonales, lo que implica un alto costo, mayor tiempo de procesamiento y una mayor complejidad técnica. Con el avance en estudios genómicos y la disponibilidad de marcadores de inmunohistoquímica más sofisticados, cada vez se puede refinar más el abordaje de estas neoplasias. Actualmente, el abordaje por FTP ofrece la potencial ventaja de reducir significativamente el número de marcadores necesarios para identificar los subtipos tumorales, en función de su linaje celular, optimizando los recursos disponibles.

La variabilidad en el rendimiento diagnóstico de los marcadores de hormonas pituitarias se demuestra en nuestra población, y ha sido estudiada previamente en diversos estudios que pretenden desplazar su uso como un recurso secundario. El surgimiento de los marcadores para FTP permite una clasificación más precisa y eficiente, favoreciendo una mejor toma de decisiones clínicas y terapéuticas, pudiendo quizá eventualmente sustituir por completo el uso de los marcadores hormonales. Actualmente se han propuesto diversos protocolos diagnósticos que sugieren realizar FTP de rutina, con subsecuente estudio para marcadores de HP en función de los FTP expresados.

En nuestro estudio no se encontró correlación entre la expresión de FTP marcadores de HP (exceptuando GH y ACTH) y los diferentes grados en la escala de Hardy y Knosp. Los resultados indican que el rendimiento diagnóstico de las HP es inferior a los de los FTP, mientras que no se encontró evidencia suficiente para justificar la utilización exclusiva de FTP en función de diferencias clínicas o radiológicas. Sin embargo, no se encontraron casos de hormonas expresadas que no presentaran positividad para su respectivo FTP, por lo que podemos concluir que, al menos en nuestra población, es factible el realizar un abordaje estratificado.

Promover el estudio generalizado de FTP permitirá la potencial identificación de nuevos subtipos con características clínicas, moleculares y pronósticas distintivas, como es el caso de los tumores multilínea coexpresores de SF-1 y Pit-1. La recolección

estandarizada de reporte y colección de datos es esencial para la identificación de marcadores predictivos, tanto histopatológicos como radiológicos. La identificación de estos marcadores dentro de los diversos linajes pituitarios, independientemente de la expresión hormonal, permitirá realizar clasificaciones de verdadero valor clínico y pronóstico, mediante paneles inmunohistoquímicos más eficientes.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Gubbiotti MA, Baloch Z. An Overview of Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET) and Algorithmic Approach to Diagnosis. *Adv Anat Pathol*. enero de 2023;30(1):79-83.
2. Mete O. *Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 5a ed. Asa S, editor. IARC Editorial Board; 2023. (WHO Classification of Tumours).
3. Kobalka PJ, Huntoon K, Becker AP. Neuropathology of Pituitary Adenomas and Sellar Lesions. *Neurosurgery*. mayo de 2021;88(5):900-18.
4. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev*. 25 de noviembre de 2022;43(6):1003-37.
5. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JPY, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes Dev*. 15 de marzo de 2003;17(6):738-47.
6. Cohen LE, Wondisford FE, Radovick S. ROLE OF PIT-1 IN THE GENE EXPRESSION OF GROWTH HORMONE, PROLACTIN, AND THYROTROPIN. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 1996;25(3):523-40.
7. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 1996;81(6):2165-70.
8. Parker KL, Schimmer BP. Steroidogenic Factor 1: A Key Determinant of Endocrine Development and Function. *Endocr Rev*. 1 de junio de 1997;18(3):361-77.
9. Maira M, Couture C, Le Martelot G, Pulichino AM, Bilodeau S, Drouin J. The T-box Factor Tpit Recruits SRC/p160 Co-activators and Mediates Hormone Action. *J Biol Chem*. noviembre de 2003;278(47):46523-32.
10. Liu J, He Y, Zhang X, Yan X, Huang Y. Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification. *Oncol Lett [Internet]*. 8 de enero

de 2020 [citado 11 de noviembre de 2024]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11263>

11. Sood R, Chatterjee D, Dutta P, Radotra BD. Transcription Factor Immunohistochemistry in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumor/Adenoma: Proposal in a Limited-Resource Setting. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de febrero de 2024;148(2):178-89.
12. Lee CH. Pituitary Neuroendocrine Tumor: Is It Benign or Malignant? *Brain Tumor Res Treat.* 2023;11(3):173.
13. McDonald WC, Banerji N, McDonald KN, Ho B, Macias V, Kajdacsy-Balla A. Steroidogenic Factor 1, Pit-1, and Adrenocorticotrophic Hormone: A Rational Starting Place for the Immunohistochemical Characterization of Pituitary Adenoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de enero de 2017;141(1):104-12.
14. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications—part 2. Neoplasms other than PitNET and tumor-mimicking lesions. *Jpn J Radiol.* agosto de 2023;41(8):808-29.
15. Picó A, Aranda-López I, Sesmiolo G, Toldos-González Ó, Japón MA, Luque RM, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Endocrinol Diabetes Nutr.* marzo de 2021;68(3):196-207.
16. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Mod Pathol.* junio de 2018;31(6):900-9.
17. Asa SL, Mete O, Ezzat S. Genomics and Epigenomics of Pituitary Tumors: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol.* marzo de 2021;32(1):3-16.
18. Chang M, Yang C, Bao X, Wang R. Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol.* 26 de enero de 2021;11:596554.

19. Peculis R, Niedra H, Rovite V. Large Scale Molecular Studies of Pituitary Neuroendocrine Tumors: Novel Markers, Mechanisms and Translational Perspectives. *Cancers*. 19 de marzo de 2021;13(6):1395.
20. Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and Molecular Update on Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res*. agosto de 2020;52(08):553-61.
21. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications—part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol*. agosto de 2023;41(8):789-806.
22. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to Classify Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers*. 22 de febrero de 2020;12(2):514.
23. Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, Salvatori R, Brue T, Lopes MB, et al. Pituitary Neoplasm Nomenclature Workshop: Does Adenoma Stand the Test of Time? *J Endocr Soc*. 1 de marzo de 2021;5(3):bvaa205.
24. Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, Vior C, Pascual-Corrales E, Rodríguez Berrocal V. Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy–Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases. *Front Oncol*. 20 de enero de 2022;11:807040.
25. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. septiembre de 2017;28(3):228-43.
26. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. abril de 2017;24(4):C5-8.
27. Silva-Ortega S, García-Martínez A, Niveiro De Jaime M, Torregrosa ME, Abarca J, Monjas I, et al. Proposal of a clinically relevant working classification of pituitary neuroendocrine tumors based on pituitary transcription factors. *Hum Pathol*. abril de 2021;110:20-30.

28. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* diciembre de 2018;31(12):1770-86.
29. Lopes B. *Central Nervous System Tumours*. 5a ed. Brat D, editor. IARC Editorial Board; 2022. 406-414 p. (WHO Classification of Tumours; vol. 6).
30. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editores. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017. (World health organization classification of tumours).
31. Ng S, Messerer M, Engelhardt J, Bruneau M, Cornelius JF, Cavallo LM, et al. Aggressive pituitary neuroendocrine tumors: current practices, controversies, and perspectives, on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochir (Wien)*. noviembre de 2021;163(11):3131-42.
32. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch.* diciembre de 2019;475(6):687-92.
33. Fooker P, Varikatt W, Shingde M, Dexter MAJ, McLean M. Somatostatin receptor expression and clinical outcome of multilineage pituitary tumours expressing PIT1 and SF1. *Endocr Connect.* 26 de septiembre de 2023;12(11):e230328.
34. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol.* marzo de 2022;16(1):123-42.
35. Dumitriu-Stan RI, Burcea IF, Dobre R, Nastase VN, Ceausu RA, Raica M, et al. Plurihormonal Pituitary Neuroendocrine Tumors: Clinical Relevance of Immunohistochemical Analysis. *Diagnostics.* 11 de enero de 2024;14(2):170.

36. Micko A, Rötzer T, Hoffberger R, Vila G, Oberndorfer J, Frischer JM, et al. Expression of additional transcription factors is of prognostic value for aggressive behavior of pituitary adenomas. *J Neurosurg.* abril de 2021;134(4):1139-46.
37. Mete O, Alshaikh OM, Cintosun A, Ezzat S, Asa SL. Synchronous Multiple Pituitary Neuroendocrine Tumors of Different Cell Lineages. *Endocr Pathol.* diciembre de 2018;29(4):332-8.
38. DeLellis RA, editor. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Lyon: IARC Press; 2004. 320 p. (World Health Organization classification of tumours).
39. Laws ER, Penn DL, Repetti CS. Advances and controversies in the classification and grading of pituitary tumors. *J Endocrinol Invest.* febrero de 2019;42(2):129-35.
40. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol.* julio de 2015;76(3):239-47.
41. Inomoto C, Tahara S, Oyama K, Kimura M, Matsuno A, Teramoto A, et al. Molecular, functional, and histopathological classification of the pituitary neuroendocrine neoplasms. *Brain Tumor Pathol.* julio de 2021;38(3):183-8.
42. Dai C, Kang J, Liu X, Yao Y, Wang H, Wang R. How to Classify and Define Pituitary Tumors: Recent Advances and Current Controversies. *Front Endocrinol.* 17 de marzo de 2021;12:604644.
43. Marques P, Sagarrabay A, Tortosa F, Neto L, Tavares Ferreira J, Subtil J, et al. Multidisciplinary Team Care in Pituitary Tumours. *Cancers.* 27 de febrero de 2024;16(5):950.
44. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, McCutcheon IE, Perry A, Yamada S, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol.* septiembre de 2021;34(9):1634-50.
45. Giustina A. Pituitary adenoma...nomen omen? *Endocrine.* octubre de 2021;74(1):1-4.



46. Goyal-Honavar A, Chacko G. Practical approaches to diagnosing PitNETs /adenomas based on cell lineage. *Brain Pathol.* 25 de agosto de 2024;e13298.
47. Woo CSL, Ho RSL, Ho G, Lau HT, Fong CHY, Chang JYC, et al. A clinicopathological study of non-functioning pituitary neuroendocrine tumours using the World Health Organization 2022 classification. *Front Endocrinol.* 2 de mayo de 2024;15:1368944.
48. Hong SW, Kim SH, Lim SH, Lee EJ, Kim SH, Ku CR, et al. Clinical Relevance of New World Health Organization Classification System for Pituitary Adenomas: A Validation Study With 2-Year Experience. *Front Oncol.* 13 de septiembre de 2021;11:739290.
49. McDonald WC, McDonald KN, Helmer JA, Ho B, Wang A, Banerji N. The Role of T-box Transcription Factor in a Pituitary Adenoma Diagnostic Algorithm. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de mayo de 2021;145(5):592-8.
50. Kleinschmidt-DeMasters BK, Turin CG. Reassessment of Plurihormonal Pituitary Adenomas/PitNETs. *Am J Surg Pathol.* diciembre de 2024;48(12):1600-16.
51. Dottermusch M, Ryba A, Ricklefs FL, Flitsch J, Schmid S, Glatzel M, et al. Pituitary neuroendocrine tumors with PIT1/SF1 co-expression show distinct clinicopathological and molecular features. *Acta Neuropathol (Berl).* 16 de enero de 2024;147(1):16.