

RECOMENDACIONES DEL CLUB DE PATOLOGÍA ENDOCRINA DE LA SEAP

Coordinador: José Manuel Cameselle-Teijeiro (josemanuel.cameselle@usc.es)

Tumores primarios de la glándula suprarrenal y síndromes hereditarios asociados. Recomendaciones para su estudio y elaboración del informe anatomopatológico.

Maria Rosa Bella Cueto¹, José Manuel Cameselle-Teijeiro²

1 *Servicio de Patología, Parc Taulí Hospital Universitari – Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona.*

2 *Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.*

I. CONSIDERACIONES GENERALES

El objetivo del presente documento es facilitar una herramienta para el manejo y elaboración del informe anatomopatológico de los tumores de la glándula suprarrenal, con especial énfasis en las principales neoplasias primarias no neuroblásticas, ya que el neuroblastoma fue tratado en la anterior edición del Libro Blanco (Club de Patología Pediátrica).

II. REPASO ANATÓMICO, HISTOLÓGICO Y FISIOLÓGICO

Las glándulas suprarrenales se localizan en el retroperitoneo, por encima de los riñones, rodeadas por tejido conjuntivo y adiposo, hallándose incluidas en la fascia renal de Gerota. Su porción más medial o cabeza es más gruesa, continuándose con el cuerpo y la cola.

Macroscópicamente podemos identificar una corteza externa de contenido lipídico y color amarillo intenso, y una médula de localización central y color grisáceo, donde se localizan las células cromafines. Las glándulas tienen una rica vascularización proveniente de la aorta, arterias frénicas inferiores y arterias renales. Las venas se originan en el hilio de la glándula; la vena central derecha desemboca en la vena cava inferior y la izquierda lo hace en la vena renal. Los ganglios regionales incluyen los paraaórticos, periaórticos y retroperitoneales.

Se considera normal el peso de la glándula hasta 6 g, con un espesor de 0,7-1,3 mm en la cortical y 2 mm en la medular.

A nivel cortical se puede diferenciar histológicamente: a) la zona glomerulosa, más externa, productora de mineralcorticoides como la aldosterona, b) la zona fasciculada, en la porción media, que constituye el 70 % del grosor, con células de citoplasma claro productora de glucocorticoides como el cortisol, y c) la zona reticulada, más interna y con células de citoplasma eosinófilo, productora de hormonas sexuales¹.

La médula se concentra en la cabeza de la glándula, constituyendo un paraganglio intraadrenal del sistema simpático. Por ello, muchos de los conceptos referidos a la médula adrenal son también aplicables a los paraganglios extraadrenales, aunque no son objeto de este documento. La médula adrenal está constituida por las células cromafines dispuestas en nidos (de ahí el término de "zellballen", que significa "bolas de células" en alemán), neuronas, células sustentaculares, algunas células corticales, y estroma fibrovascular. Las células cromafines liberan catecolaminas, básicamente adrenalina contenida en los gránulos de neurosecreción, en respuesta a estímulos de stress recibidos a través de fibras nerviosas simpáticas².

III. PROCESAMIENTO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

A. INFORMACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA: Es importante disponer de la información clínica, analítica y quirúrgica previamente al estudio de la pieza de adrenalectomía, para asegurar un estudio más preciso y realizar la imprescindible correlación clinicopatológica. La participación en comités interdisciplinarios, con presencia de un patólogo familiarizado con la patología adrenal, puede favorecer todo el proceso diagnóstico³. Entre los datos de interés figuran:

- Antecedentes familiares: síndromes conocidos, patología neoplásica.
- Antecedentes personales: síndromes conocidos, patología en otros órganos endocrinos tumoral y no tumoral, tumores en otras localizaciones, cirugías previas.
- Síntomas y signos de disfunción hormonal: síndrome de Cohn, síndrome de Cushing, virilización o feminización, hipertensión, cambio de hábito deposicional, etc. A diferencia de los paragangliomas extraadrenales, los feocromocitomas suelen ser sintomáticos, pudiendo producir hormonas diferentes a la adrenalina (se han descrito ACTH, beta-endorfina, hormona liberadora de corticotropina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, hormona liberadora de hormona de crecimiento, neuropéptido Y, péptido YY, factor de crecimiento-1 similar a insulina, galanina, adrenomedulina, serotonina, somatostatina, y neuropéptido similar a gastrina)⁴.
- Tratamientos para patologías endocrinas.
- Analítica: bioquímica, elevación sérica de hormonas (aldosterona, cortisol), aumento sérico o urinario de adrenalina, noradrenalina o dopamina y/o de sus metabolitos metilados, metanefrina, normetanefrina y metoxitiramina, respectivamente.
- Pruebas de imagen: gammagrafía con metayodobencilguanidina-¹²³I, o tomografía con emisión de positrones (PET) con 18F-6-fluorodopamina o 18F-6-fluorodihidroxifenilalanina (18FFDOPA), útiles para la detección de feocromocitoma⁵.
- Información quirúrgica: sospecha diagnóstica, vía de abordaje (laparoscópica o no), resección completa o no, relación aparente con los órganos vecinos y/o invasión vascular macroscópica.

B. ESTUDIO INTRAOPERATORIO: No es habitual el estudio intraoperatorio de una pieza de adrenalectomía. Puede plantearse en casos excepcionales en que pueda tener interés identificar metástasis o infecciones que puedan imitar una lesión primaria, siempre que el manejo quirúrgico inmediato tenga que ser diferente. En todo caso, hay que intentar que la distorsión de la glándula sea la mínima, someter a congelación el mínimo material imprescindible y que la identificación con tinta china de los márgenes sea previa a la sección⁶.

C. ESTUDIO MACROSCÓPICO: Idealmente la pieza debería recibirse en fresco, lo que permite obtener tejido para biobanco, si el tamaño de la lesión lo permite y no compromete el diagnóstico. También es deseable que la glándula se encuentre indemne. Las resecciones laparoscópicas tienen un mayor riesgo de lace-

ración y de fragmentación de la pieza. Ello puede ocasionar dificultades en la valoración de la invasión de la cápsula, de la indemnidad del margen de resección, y debido a la distorsión de las estructuras vasculares, también en la valoración de la invasión vascular. En caso de gran fragmentación de la pieza, las medidas deberán obtenerse del estudio radiológico preoperatorio.

En primer lugar es recomendable obtener fotografías macroscópicas de la pieza.

Se debe intentar orientar la pieza, mediante la localización del hilio, identificando las venas para buscar una posible invasión venosa.

La pieza debe medirse en tres dimensiones y pesarse. La decisión de obtener el peso real de la glándula eliminando el tejido adiposo circundante o de priorizar el estudio de los márgenes y la relación de la lesión adrenal con la cápsula adrenal y el tejido adiposo circundante debe valorarse en cada caso. Posiblemente sean más importantes los últimos datos cuando exista sospecha de neoplasia. En cualquier caso, si se considera de interés, siempre se puede eliminar el tejido adiposo tras la realización de los cortes y pesar el tejido adrenal remanente.

Tras pintar los márgenes de la pieza con tinta china y fijar la misma con formol, Carnoy o ácido acético diluido, deben practicarse secciones perpendiculares al eje principal de la glándula, realizar fotos macroscópicas adicionales y también obtener una pequeña muestra para fijar en glutaraldehído por si fuese necesario estudio ultraestructural (opcional). Tras ello, pueden precisarse algunas medidas de la glándula o el peso, si fuera preciso. Si aparece una lesión, ésta debe medirse en sus tres dimensiones. Para las clasificaciones de riesgo que utilizan el peso, suelen referirse al peso de la glándula y no al peso del tumor, por lo que este dato no suele ser necesario.

Después de la obtención de material para congelación en biobanco (opcional), se deben fijar las secciones en formol idealmente durante 24 horas. Para que las secciones se mantengan en un plano se propone dejarlas sobre papel secante antes de sumergirlas en un recipiente con abundante formol.

En cuanto al muestreo, aunque no hay un consenso, se considera que hasta 2,5 o 3 cm de diámetro máximo, las lesiones tumorales pueden ser incluidas en su totalidad, incrementando un mínimo de un bloque por cm. de diámetro máximo, obteniendo muestras de las zonas con aspectos diferentes, de las áreas con posible invasión de la capsula tumoral, del tejido extraadrenal, vascular o del margen quirúrgico de la pieza. Se recomienda obtener una sección del margen de la vena central en cualquier caso. También debe obtenerse representación de glándula no tumoral, realizándose secciones finas en busca de pequeñas lesiones nodulares. En el tejido adiposo periadrenal o adjunto a la pieza deben buscarse adenopatías, que deberán cuantificarse, registrar su diámetro máximo y realizar una recogida en bloques bien identificada, manteniendo la relación del ganglio con la grasa adyacente para poder identificar invasión extraganglionar si la hubiera. En caso de otras estructuras adyacentes, se debe obtener también representación de las mismas.

Las variables a obtener del estudio macroscópico son:

- Lateralidad de la glándula.
- Integridad de la glándula: íntegra, rupturas, fragmentación.
- Peso y tamaño de la glándula (especificar si incluye el tejido adiposo periglandular o no).
- Tumor: único o múltiple, diámetros máximos, encapsulación y/o delimitación, localización cortical o medular, color, consistencia, áreas de aspecto necrótico o hemorrágico, relación con tejido periadrenal o estructuras vasculares.
- Aspecto de la glándula residual: grosor capsular y medular, nodulaciones o aspecto homogéneo.
- Número de ganglios linfáticos identificados, diámetro máximo y localización si identificable o indicada^{3,4,6,7}.

El aspecto macroscópico nos puede aportar información sobre⁸:

- Las lesiones de la corteza suprarrenal, que suelen ser amarillas, aunque en el caso de lesiones malignas puede haber necrosis, hemorragia y/o imágenes sospechosas de invasión capsular o vascular.
- Una lesión de color negro puede corresponder a un adenoma cortical no funcionante con pigmento (neuromelanina o lipofucsina).

- Los tumores corticales funcionantes suelen asociarse a atrofia del parénquima glandular no tumoral.
- Los feocromocitomas son blanco-amarillentos y rojizos, y si son grandes presentan aspecto encapsulado, necrosis, hemorragia o degeneración quística.
- En el caso de niños hay que pensar en el neuroblastoma, que suele ser blando, con hemorragia y quistes.
- Las metástasis están constituidas más a menudo por tejido blanquecino y firme, y pueden ser múltiples y destructivas.
- Algunas infecciones y hemorragias intraglandulares organizadas pueden simular neoplasias.

D. ESTUDIO MICROSCÓPICO: Debe prestarse particular atención a determinadas características según se trate de tumores corticales o feocromocitomas.

1. En **tumores corticales suprarrenales** se considerará específicamente:

- Grado nuclear (Fuhrman)
- Índice mitótico por 50 campos de gran aumento (400X)
- Presencia de mitosis atípicas
- Porcentaje de células con citoplasma claro
- Crecimiento en sábana, con pérdida del patrón lobulado
- Necrosis
- Pérdida de la trama de reticulina

2. En el **feocromocitoma** se considerará específicamente:

- Nidos celulares de tamaño superior a 3 veces el de los paraganglios normales, o crecimiento difuso en sábana
- Necrosis central o confluyente
- Celularidad elevada
- Monotonía celular
- Presencia de células fusiformes
- Índice mitótico por 10 campos de gran aumento (400X)
- Pleomorfismo nuclear marcado
- Hiper cromasia nuclear

E. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO. Las determinaciones inmunohistoquímicas pueden ser de ayuda en caso de problemas con el diagnóstico microscópico⁹.

1. En **tumores corticales suprarrenales** se detectará positividad para inhibina, Melan-A (clon A103), citoqueratinas, sinaptofisina, calretinina y vimentina. La expresión de la proteína S-100 es variable. El anticuerpo más específico es el factor esteroideogénico-1 (SF1), aunque no suele encontrarse entre los paneles de uso habitual y requiere una fijación adecuada para ser valorable. El estudio para hormonas secretadas no suele ser necesario, dado que suelen identificarse en el suero del paciente. Los marcadores inmunohistoquímicos que pueden contribuir al diagnóstico de malignidad y al pronóstico en tumores corticales adrenales son Ki-67, el factor de crecimiento similar a insulina 2 (IGF-2), beta-catenina y p53. La tinción histoquímica para reticulina también puede resultar útil. En el carcinoma cortical suprarrenal se debería realizar estudio de inestabilidad de microsátelites (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) para descartar un Síndrome de Lynch. La positividad para p53 también hace recomendable descartar mutaciones germinales de TP5310.
2. En el **feocromocitoma** hay positividad para cromogranina A y B, sinaptofisina y enolasa neuronal específica. La cromogranina A es muy específica y la sinaptofisina es más sensible por lo que suelen utilizarse en combinación. Con la proteína S-100 podremos identificar fácilmente las células sustentaculares. La tirosina-hidroxilasa es un marcador aún más específico. Típicamente, el feocromocitoma es negativo para citoqueratinas. El estudio inmunohistoquímico para los complejos succinato-deshidrogenasa A, B y D (SDHA, SDHB y SDHD) es útil para despistaje de síndromes familiares (Tabla 1); en el caso de

la SDHB es también útil para el pronóstico¹¹. Pueden ayudar también para el pronóstico la tinción para reticulina y los estudios inmunohistoquímicos para CD34 (permite apreciar más fácilmente el tamaño de los nidos celulares) y para Ki-67¹².

Tabla 1. Valor inmunohistoquímico de las subunidades de las succinato deshidrogenasas (SDHx)

SDHB	Pérdida de expresión en cualquier mutación de SDH
SDHA	Pérdida de expresión únicamente si hay mutación de SDHA
SDHD	Expresión conservada en caso de cualquier mutación de SDH

3. En el caso de sospechar una **lesión metastásica**, se deberán utilizar los marcadores inmunohistoquímicos más específicos de estirpe según la sospecha diagnóstica.

IV. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PARA LOS TUMORES CORTICALES SUPRARRENALES

Aunque no todos los datos tienen una importancia diagnóstica o pronóstica establecida, todos ellos están incluidos en varios estudios:^{3,6,7,13}

- Tipo de espécimen
- Proceso primario o recidiva (si conocido)
- Tipo de cirugía
- Diagnóstico histológico
- Lesión única o múltiple
- Diámetro máximo
- Peso (especificar si del tumor o de la glándula)
- Grado nuclear
- Índice mitótico (mitosis por 50 campos de gran aumento)
- Presencia de mitosis atípicas
- Porcentaje de células claras
- Porcentaje de áreas con crecimiento difuso
- Presencia de bandas fibrosas
- Necrosis (%)
- Invasión de la cápsula tumoral
- Invasión vascular más allá de la cápsula del tumor e identificación de la vena invadida si es posible. La invasión vascular venosa es definida como la presencia de células tumorales intravasculares asociadas a trombo
- Invasión extraadrenal a tejido adiposo periglandular o a órganos o estructuras adyacentes
- Invasión sinusoidal
- Invasión linfática
- Invasión perineural
- Resección completa, incompleta (macroscópica o microscópica) o no valorable
- Distancia al margen más próximo
- Ganglios linfáticos: localización, número total, número de invadidos
- Resto de parénquima cortical y medular: hiperplasia, atrofia, cuerpos de espirolactona
- pTNM
- Estadio

A. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS CORTICALES ADRENALES

El diagnóstico de **carcinoma cortical suprarrenal** se define por la presencia de invasión local o metástasis a distancia, pero existen escalas de riesgo de comportamiento maligno en neoplasias en las que aún no hay evidencia de malignidad. Los diferentes criterios utilizados son:

1. **Escala de Weiss:**¹⁴ considera carcinoma a los tumores que presentan tres o más de los siguientes hallazgos:
 - Grado nuclear elevado (según criterios de Fuhrman)
 - Índice mitótico elevado (>5 por 50 campos de gran aumento)
 - Mitosis atípicas
 - Componente de células claras < 25%
 - Arquitectura difusa >33%
 - Necrosis
 - Invasión venosa
 - Invasión sinusoidal
 - Invasión capsular
2. **Escala de Weiss modificada por Aubert:**¹⁵ considera carcinoma aquellos tumores con valor 3 o más, según la presencia y valor de las siguientes variables:
 - >5 mitosis por 50 campos de gran aumento (valor= 2)
 - Componente de células claras <20% (valor= 2)
 - Mitosis atípicas (valor=1)
 - Necrosis (valor=1)
 - Invasión capsular (valor=1)

Debe indicarse si alguno de los criterios no es valorable (por ejemplo, la invasión capsular en un tumor desgarrado o resecao parcialmente).³
3. **Propuesta de Volante:**¹⁶ incluye la alteración de la trama de reticulina (evidencia de crecimiento en sábana, con pérdida del patrón en nidos) y por lo menos uno de los siguientes criterios:
 - Índice mitótico >5 por 50 campos de gran aumento
 - Invasión vascular
 - Necrosis
4. **Tumores oncocíticos:**¹⁷ debido a que los tumores de morfología oncocítica tienen constitutivamente algunos de los criterios de Weiss, se considera:
 - *Carcinoma cortical suprarrenal oncocítico* si cumple alguno de los siguientes criterios mayores:
 - >5 mitosis por 50 campos de gran aumento
 - Presencia de mitosis atípicas
 - Invasión venosa
 - *Neoplasia cortical suprarrenal oncocítica de potencial maligno incierto*, si cumple alguno de los siguientes criterios menores:
 - Presencia de necrosis
 - Invasión capsular o sinusoidal
 - Tamaño >10 cm
 - Peso >200 g
5. **Tumores pediátricos (propuesta de Wieneke):**¹⁸ en el caso de tumores pediátricos la propuesta de Wieneke considera los siguientes criterios diagnósticos:
 - Peso >400 g
 - Tamaño >10,5 cm
 - Invasión de vena cava
 - Invasión capsular
 - Invasión vascular
 - Extensión a tejidos blandos periadrenales o a órganos adyacentes
 - Necrosis
 - Índice mitótico >10 mitosis por 10 campos de gran aumento
 - Presencia de mitosis atípicas

Considera tumor benigno cuando hay ≤ 2 criterios, tumor de comportamiento indeterminado cuando hay 3 criterios, y mal pronóstico si hay ≥ 4 criterios.

6. **Datos inmunohistoquímicos** favorecedores de malignidad en tumores corticales adrenales son:

- Positividad para IGF-2^{19,20}
- Índice de Ki67 $>5\%$ (a pesar de la reconocida variabilidad en su expresión dependiendo de la fijación y el sistema de conteo²¹)
- Positividad para p53²²

7. **Score predictivo de Helsinki.**²⁴ Ha sido propuesto más recientemente y se obtiene de la suma de:

- 3 puntos, si el índice mitótico es superior a 5 mitosis por 50 campos de gran aumento
- 5 puntos, si se observa necrosis
- Valor del índice de Ki-67

Los valores superiores a 8,5 se han asociado a la presencia de metástasis y valores superiores a 17 a mal pronóstico.

Dentro del grupo de los carcinomas corticales suprarrenales, se considera que pueden tener un curso más agresivo los carcinomas que presenten las siguientes características:^{13,23,25}

- Expresión nuclear de beta-catenina
- Expresión de p53
- Índice mitótico superior a 20 mitosis por 50 campos de gran aumento
- Índice proliferativo (Ki67) superior a 10%
- Morfología mixoide
- Componente sarcomatoide en $>10\%$ del tumor
- Aberraciones cromosómicas (determinadas ganancias y pérdidas cromosómicas)

B. ESTADIAJE DEL CARCINOMA CORTICAL SUPRARRENAL

Los sistemas de estadiaje establecidos son el TNM (UICC), recientemente modificado en la octava edición²⁵ y el sistema mENSAT, que es la última versión de la clasificación propuesta por el European Group for the Study of Adrenal Tumors.²⁶

TNM

T1: Tumor inferior o igual a 5 cm., sin extensión extraadrenal

T2: Tumor de más de 5 cm., sin extensión extraadrenal

T3: Tumor de cualquier tamaño con invasión local, pero sin invasión de órganos adyacentes

T4: Tumor de cualquier tamaño con invasión de órganos adyacentes (riñón, diafragma, vena renal, vena cava, páncreas, hígado)

N0: Ausencia de metástasis linfáticas regionales

N1: Presencia de metástasis linfáticas regionales

M0: Ausencia de metástasis a distancia

M1: Presencia de metástasis a distancia

Estadio UICC

Estadio I: T1, N0, M0

Estadio II: T2, N0, M0

Estadio III: T3, T4 o N1

Estadio IV: M1

Estadio modificado ENSAT (mENSAT)

Estadio I: T1, N0, M0

Estadio II: T2, N0, M0

Estadio III: T3-T4 N0 M0

Estadio IV: cualquier T N1 o M1

- IV-A: máximo dos órganos afectados (contando el primario y los ganglios linfáticos no resecaados como órganos)
- IV-B: tres órganos afectados
- IV-C: más de tres órganos afectados

Estos estadios pueden ser modulados por el estado **GRAS** (Grado, R status, Age and Symptoms):²⁷ a) favorable (Ki-67<20%, resección completa (R0), edad <50 años y ausencia de síntomas hormonales); b) no favorable (edad >50 años o presencia de síntomas al diagnóstico), o c) desfavorable (Ki-67>20% y/o resección incompleta (R1/R2).

Carcinomas corticales suprarrenales pediátricos. En el caso de los carcinomas corticoadrenales pediátricos se utiliza la clasificación establecida por Sandrini y modificada por el Children's Oncology Group:²⁸

Estadio 1: Tumor completamente resecaado, con peso <100 g, volumen <200cm³ y niveles hormonales postoperatorios normales

Estadio 2: Tumor completamente resecaado, con peso >100 g, volumen >200cm³ y niveles hormonales postoperatorios normales

Estadio 3: Tumor residual o inoperable

Estadio 4: Presencia de metástasis

C. SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS A CARCINOMA CORTICAL SUPRARRENAL

Aunque el carcinoma cortical suprarrenal suele ser esporádico, se puede asociar a los siguientes síndromes hereditarios:^{9,12,29}

- Síndrome de Li-Fraumeni o SBLA (*sarcoma, breast and brain tumors, leukemia, laryngeal carcinoma and lung cancer*), por mutación de *TP53* (prevalencia en pacientes con carcinoma adrenal de 3-5% en adultos y 50-80% en niños).
- Síndrome de Lynch, por mutaciones en *MSH2, MSH6, MLH1* y *PMS2* (prevalencia del 3%).
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), por mutaciones en *MENIN* (prevalencia de 1-2%).
- Síndrome de Beckwith-Weidemann, por mutaciones en *IGF2, H19* y en locus 11p15 (prevalencia <1%).
- Complejo de Carney, por mutación del gen *PRKAR1A* (prevalencia <1%).
- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), por mutaciones de *NF1* (prevalencia <1%).
- Poliposis Adenomatosa Familiar, por mutaciones del gen *APC* (prevalencia <1%).

En ausencia de historia de un síndrome hereditario conocido, debe sospecharse un síndrome de susceptibilidad genética al cáncer si hay: un carcinoma cortical suprarrenal metacrónico, bilateral y/o asociado a otras neoplasias malignas en el mismo paciente, evidencia de lesión cortical preexistente, edad pediátrica, asociación a defectos congénitos, presencia de otras alteraciones endocrinas, existencia de lesiones cutáneas típicas de síndromes hereditarios (fibromatosis), historia familiar de carcinoma corticoadrenal o incidencia anormal de otro tipo de neoplasias malignas.

V. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PARA EL FEOCROMOCITOMA

Los siguientes datos han sido recogidos en diferentes estudios, pero no todos ellos tienen importancia diagnóstica o pronóstica reconocida:^{3,5,6,7}

- Tipo de espécimen
- Proceso primario o recidiva, si conocido
- Tipo de cirugía
- Diagnóstico histológico (feocromocitoma o feocromocitoma compuesto)
- En el feocromocitoma compuesto, tipo y porcentaje de los componentes.
- Lesión única o múltiple
- Diámetros máximos (de todas las lesiones)

- Peso (especificar si del tumor o de la glándula)
- Hiperchromasia nuclear
- Pleomorfismo nuclear marcado
- Índice mitótico (mitosis por 10 campos de gran aumento, contando 50 campos en la zona de mayor actividad mitótica)
- Presencia de mitosis atípicas
- Índice proliferativo (Ki-67)
- Elevada densidad celular
- Monotonía celular
- Nidos de células de tamaño >3 veces superior al observado en los paraganglios
- Crecimiento difuso
- Identificación de células sustentaculares (con inmunotinción para la proteína S-100)
- Morfología celular predominante: epitelioide, fusiforme, oncocítica, células claras, etc.
- Presencia de glóbulos hialinos
- Necrosis tipo comedocarcinoma (%)
- Encapsulación: cápsula gruesa, fina o ausente
- Invasión de la cápsula tumoral
- Invasión vascular venosa (definida como la presencia de células tumorales intravasculares asociadas a trombo): intracapsular o extracapsular; identificación de la vena invadida (si posible)
- Invasión extraadrenal a tejido adiposo periglandular o a órganos o estructuras adyacentes
- Invasión linfática
- Invasión perineural
- Resección completa, incompleta (macroscópica o microscópica) o no valorable
- Distancia al margen más próximo
- Ganglios linfáticos: localización, número total, número de invadidos
- Presencia de hiperplasia difusa medular adrenal. Se valora como grosor medular superior a 1/3 del grosor de la glándula, presencia de parénquima medular en la cola de la glándula, o presencia de nódulos subcentimétricos.
- Inmunohistoquímica:
 - SDHB
 - SDHA
 - SDHD
- Escala de riesgo: la denominada PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) publicada por Thompson³⁰ en 2002 y la posterior de GAPP de Kimura et al,³¹ que incluye datos analíticos sobre el tipo de catecolaminas producidas.

A. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL FEOCROMOCITOMA

Se recomienda no clasificar el feocromocitoma como benigno o maligno, sino como **feocromocitoma** o como **feocromocitoma metastásico** cuando hay evidencia de metástasis a distancia. Debe tenerse especial precaución para evitar confundir tumores multicéntricos primarios con metástasis, p. ej.: confundir como metastásicos paragangliomas primarios de pulmón.

El **feocromocitoma compuesto** tiene componentes de ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma o de tumor de vaina nerviosa. En el feocromocitoma compuesto deberá especificarse el subtipo y el porcentaje de estos componentes; cuando ocurren metástasis suelen surgir de tumores con ganglioneuroblastoma, neuroblastoma o tumor maligno de vaina nerviosa periférico.

El riesgo de comportamiento metastásico puede evaluarse con los siguientes sistemas de PASS³⁰ publicado en 2002 y/o de GAPP³¹ publicado en 2005 (Tablas 2 y 3). Sin embargo, estas escalas permiten establecer un riesgo, pero en ningún caso pronostican el comportamiento de un tumor en concreto.

Tabla 2. Escala de PASS (Thompson, 2002)³⁰

<i>Criterio</i>	<i>Valor</i>
Nidos celulares de tamaño 3 veces mayor que en paraganglios o crecimiento difuso	2
Necrosis confluyente o de tipo comedo	2
Elevada celularidad	2
Monotonía celular	2
Células fusiformes	2
>3 mitosis por 10 campos de gran aumento	2
Mitosis atípicas	2
Extensión al tejido adiposo	2
Invasión vascular	1
Invasión capsular	1
Marcado pleomorfismo nuclear	1
Hipercromasia nuclear	1

Estimación: se considera que un "score" > a 4 confiere mayor riesgo de metástasis.

Tabla 3. Escala de GAPP (Kimura et al, 2005)³¹

<i>Criterio</i>	<i>Valor</i>
Patrón arquitectural	
- Nidos celulares regulares	0
- Nidos celulares grandes o irregulares	1
- Pseudorosetas	1
Celularidad	
- Baja (<150 células por campo de 400X)*	0
- Media (150-250 células por campo de 400X)*	1
- Alta (>250 células por campo de 400X)*	2
Presencia de necrosis de tipo comedo	2
Presencia de invasión vascular y/o capsular	1
Índice de Ki-67 en 2 campos de 200X (500-2000 células) evaluado en las áreas de mayor proliferación ("hot spots")	
- <1%	0
- 1%-3%	1
- >3%	2
Catecolaminas secretadas	
- Adrenalina (± noradrenalina)	0
- No adrenalina (noradrenalina ± dopamina)	1
- No funcionante	0

*Celularidad cuantificada usando un micrómetro (1 mm x 1 mm) y una rejilla de 62'5 mm² a 400X.

Comentarios: los autores encontraron que el valor medio de los tumores sin metástasis se encontraba próximo a 2 y el de los metastatizantes entre 5 y 6; la aparición más precoz de las metástasis se asoció a los scores más altos.

Se propone la clasificación de: Bien diferenciado (score 0-2), Moderadamente diferenciado (score 3-6) y Pobremente diferenciado (score 7-10).

Otro dato de interés es la ausencia de expresión inmunohistoquímica de SDHB, ya que se ha observado que en los casos con mutación de SDHB, con pérdida de expresión, hay mayor frecuencia de comportamiento metastásico.³²

B. SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS A FEOCROMOCITOMA

El Feocromocitoma puede aparecer en diversos síndromes hereditarios endocrinos.^{4,12,33,34} Aunque el diagnóstico del síndrome suele ser conocido de antemano, en algunas ocasiones el feocromocitoma puede ser el primer tumor en manifestarse. Siempre debe sospecharse un síndrome hereditario en caso de tumores múltiples o asociados a paraganglioma(s) o hiperplasia adrenal. A continuación, se enumeran los principales síndromes en los que se ha descrito asociación a feocromocitoma, con las principales características:

1. Neoplasia Endocrina Múltiple-2 (MEN2A y MEN2B)

- Por mutaciones en el proto-oncogén *RET*
- 40-50% presentan feocromocitoma, a menudo multifocales y bilaterales
- Bajo riesgo de metástasis
- Secretores de adrenalina y noradrenalina
- En el 25% de los casos es el primer tumor
- Asociado a hiperplasia medular adrenal nodular o difusa

2. Síndrome de Von Hippel-Lindau Tipo 2

- Por mutaciones en el gen *VHL*
- Incidencia de feocromocitoma del 10-26%
- En 40-80% bilaterales y multifocales
- El 40% de feocromocitomas en niños se asocian a este síndrome
- Secretores de noradrenalina
- Características morfológicas: cápsula gruesa, estroma mixoide o hialino, células pequeñas con fino patrón vascular, citoplasma claro o anfófilo, ausencia de glóbulos hialinos, no atipia ni actividad mitótica

3. Neurofibromatosis Tipo 1

- Por mutaciones en el gen NF1 (neurofibromina)
- El < 5% desarrollan feocromocitomas
- Hasta un 25% de los feocromocitomas serán bilaterales
- Secretores de adrenalina y noradrenalina

4. Síndromes Familiares Feocromocitoma/Paraganglioma^{35,36}

TIPO 4

- Mutación en el gen *SDHB*
- Feocromocitoma en 18-28%
- Es el tipo más asociado a morbi-mortalidad por feocromocitoma

TIPOS 1, 2, 3 y 5

- Por mutaciones en genes *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC* y *SDHA* respectivamente
- Baja incidencia de feocromocitoma

TRÍADA DE CARNEY³⁷

- Posible hipermetilación del promotor de *SDHC*
- 16% presentan Feocromocitoma, y 3% Feocromocitoma bilateral

SÍNDROME DE CARNEY-STRATAKIS³⁸

- Mutaciones en *SDH* y asociación a GIST
- 1 Feocromocitoma en los 11 casos descritos, además de paraganglioma

5. Hay también mutaciones genéticas poco frecuentes asociadas a Feocromocitoma/Paraganglioma familiar

MUTACIÓN DE *TMEM127*³⁹

- Suelen presentar feocromocitoma, que es bilateral en el 39% de los casos

MUTACIÓN DE *MAX*⁴⁰

- Identificado en casos de herencia paterna
- Secretores de noradrenalina
- MUTACIÓN DE *FH*⁴¹
- Asociado a tumores múltiples y de comportamiento agresivo
- Identificado en casos pediátricos

MUTACIÓN DE *PDH1(EGLN2)*¹²

- Asociado a comportamiento agresivo

Bibliografía

1. Giordano TJ. Normal Adrenal Cortex. Endocrine Pathology ed. Mete O y Asa S. Cambridge University Press. 2016;588-89.
2. Oudijk L, De Krijger RR, Pakak K, Tischler AS. Adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. Endocrine Pathology ed. Mete O y Asa S. Cambridge University Press. 2016;628-635.
3. Moonim MT, Johnson SJ, McNicol AM. Cancer dataset for the histological reporting of adrenal cortical carcinoma and pheochromocytoma/paraganglioma (2nd edition). Standards and datasets for reporting cancers. The Royal College of Pathologists. 2012.
4. Mete O, Tischler AS, de Krijger R et al. Protocol for the examination of specimens from patients with pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. Arch Pathol Lab Med 2014;138:182-8.
5. Cano Mejías M, Rodríguez Puyol D, Fernández Rodríguez L, Sención Martínez GL, Martínez Miguel P. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético. Nefrología 2016; 36:481-88.
6. Lam A, Chong G, Dahlstrom J et al. Adrenal gland tumours structured reporting protocol. The Royal College of Pathologists of Australasia. 2013.
7. Page DL, Ruby SG. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant adrenal cortical tumors and pheochromocytomas, exclusive of neuroblastoma and other adrenal medullary tumors of childhood: a basis for checklists. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2000;124:17-20.
8. Gómez Dorronsoro ML, Beloqui Pérez R. Pautas para un correcto diagnóstico en glándula suprarrenal. Rev Esp Patol 2003;36:413-8.
9. Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. Mod Pathol 2011;24:S58-S65.
10. Papotti M, Duregon E, Volante M, McNicol AM. Pathology of the adrenal cortex: a reappraisal of the past 25 years focusing on adrenal cortical tumors. Endocr Pathol 2014;25:35-48.
11. Papatomas TG, Oudijk L, Persu A et al. SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). Mod Pathol 2015;28: 807-21.
12. Duan K, Giordano TJ, Mete O. Adrenal cortical proliferations. Endocrine Pathology ed. Mete O y Asa S. Cambridge University Press. 2016;602-27.

13. Wieneke J, Amin M, Chang SS et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Carcinoma of the Adrenal Gland. College of American Pathologists (CAP). 2013.
14. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163-9.
15. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1612-9.
16. Volante M, Bollito E, Sperone P et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology* 2009;55:535-43.
17. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2004;12:231-43.
18. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 867-81.
19. Assie G, Giordano TJ, Bertherat J. Gene expression profiling in adrenocortical neoplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:111-7.
20. Schmitt A, Saremaslani P, Schmid S et al. IGFII and MIB1 immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumours. *Histopathology* 2006;49: 298-307.
21. Papathomas TG, Pucci E, Giordano TJ et al. An International Ki67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40: 569-76.
22. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod Pathol* 2003;16: 742-51.
23. Papotti M, Duregon E, Volante M, McNicol AM. Pathology of the adrenal cortex: a reappraisal of the past 25 years focusing on adrenal cortical tumors. *Endocr Pathol* 2014;25:35-48.
24. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T et al. Helsinki score—a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol* 2015;46: 404-10.
25. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Ed. *The TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. UICC. 2016.
26. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al. Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009;115:243-50.
27. Libé R, Borget I, Ronchi CL et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol* 2015;26:2119-25.

28. Gulack BC, Rialon KL, Englum BR et al. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB). *J Pediatr Surg* 2016;51:172-7.
29. Else T, Kim AC, Sabolch A et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35:282-326.
30. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:551-66.
31. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005;16:23-32.
32. Papathomas TG, de Krijger RR, Tischler AS. Paragangliomas: update on differential diagnostic considerations, composite tumors, and recent genetic developments. *Semin Diagn Pathol* 2013;30:207-23.
33. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:190-208.
34. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R253-76.
35. Hensen EF, Bayley JP. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer* 2011; 10: 355-63.
36. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res* 2012;44:328-33.
37. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-52.
38. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002; 108: 132-9.
39. Qin Y, Yao L, King EE et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;42:229-33.
40. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2828-37.
41. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 2440-6.

Patología de la hipófisis

Óscar Toldos González¹, Aurelio Hernández Laín¹, Andrés Pérez Barrios².

1 Sección de Neuropatología, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

2 Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

I. INTRODUCCIÓN

Las biopsias de hipófisis son unos de los especímenes más frecuentes con que se puede encontrar el patólogo general en el ámbito de la neuropatología. Aquí expondremos un breve resumen del manejo de este tipo de biopsias, las técnicas complementarias más útiles, y la patología más frecuente, así como con su diagnóstico diferencial.

II. EMBRIOLOGÍA E HIPÓFISIS NORMAL

La hipófisis es una glándula endocrina constituida por un lóbulo anterior (adenohipófisis) y un lóbulo posterior (neurohipófisis), separadas por una pequeña porción de tejido (lóbulo intermedio).

- **Adenohipófisis:** origen en una invaginación del ectodermo oral (bolsa de Rathke). Seis tipos celulares distintos (especializados cada uno ellos en la producción de una o dos hormonas) dispuestos en un patrón acinar, que se diferencian a través de un complejo sistema de expresión de factores de transcripción, que pueden agruparse en tres linajes:
 - **Linaje de *t-box pituitary transcription factor* (Tpit):** células corticotropas (ACTH).
 - **Linaje de *pituitary transcription factor 1* (Pit-1):** origen de las células somatotropas (GH), tirotropas (TSH) y lactotropas (prolactina, PRL).
 - **Linaje de *steroidogenic factor 1* (SF1):** células gonadotropas (FSH, LH).
- **Neurohipófisis:** origen en una evaginación del neuroectodermo. Constituida por pituicitos (glía modificada) y los axones de neuronas cuyos somas están en el hipotálamo. Almacena y secreta hormonas (vasopresina y oxitocina) que actuarán a distancia, así como hormonas que regulan la producción hormonal de la adenohipófisis.

III. MACROSCOPIA Y MANEJO DEL ESPÉCIMEN

El espécimen que habitualmente se obtiene en la cirugía hipofisaria suele consistir en fragmentos muy pequeños de tejido donde generalmente no es posible hacer un diagnóstico macroscópico. Dado que el estudio de la patología hipofisaria se basa fundamentalmente en la morfología e inmunohistoquímica, lo óptimo es la fijación en formol e inclusión en parafina. Sólo en raros casos se puede requerir estudio ultraestructural. Si hubiera suficiente tejido, también sería recomendable congelar una muestra para posibles estudios moleculares.

IV. MICROSCOPIA Y TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS

- **Antes del estudio microscópico:** imprescindible obtener información clínica relevante (clínica del paciente, bioquímica de hormonas, radiología).
- **Evaluación inicial:** estudio con H&E (permitirá en la gran mayoría de los casos la distinción entre patología primaria de hipófisis, de otros procesos).
- **Técnicas complementarias:**
 - **Reticulina y colágeno IV:** demuestran cambios en la arquitectura acinar.
 - **PAS:** pone de manifiesto los gránulos de secreción de adenomas corticotropos.
- **Inmunohistoquímica (IHQ):** **hormonas** de la adenohipófisis (subunidades beta de FSH, LH y TSH; prolactina [PRL], GH y ACTH); **factores de transcripción** (Tpit, Pit1, SF1); **queratinas** de bajo peso (CAM5.2), **Mib1** (ki67), **p53** y a veces **marcadores neuroendocrinos** (sinaptofisina más sensible y cromogranina más específica).
- **Microscopía electrónica:** las características ultraestructurales que definen ciertos subtipos de adenomas pueden identificarse mediante inmunohistoquímica, por lo que se ha abandonado en el estudio ultraestructural de rutina de los adenomas de hipófisis.

V. HIPÓFISIS NORMAL VS HIPERPLASIA VS ADENOMA

La patología hipofisaria más frecuente son los adenomas de adenohipófisis, por lo que uno de los principales diagnósticos diferenciales será distinguir entre hipófisis normal, hiperplasia y adenoma:

- **Hipófisis normal:** patrón acinar conservado. Citología heterogénea
- **Hiperplasia:** patrón acinar conservado pero acinos grandes. Citología heterogénea.
- **Adenoma:** pérdida del patrón acinar. Citología monomorfa.

VI. ADENOMAS DE HIPÓFISIS

A. INTRODUCCIÓN

Suponen aproximadamente el 15-20% de los tumores intracraneales y en series de autopsias se ha estimado que ocurren hasta en casi un 20% de la población general. Son tumores muy heterogéneos y un diagnóstico genérico de adenoma de hipófisis no se considera ya suficiente. Existen diferentes formas de clasificar los adenomas, siendo la clasificación clínico-patológica la más efectiva y recomendada (ver tablas 1 y 2).

B. ADENOMAS CLÍNICAMENTE FUNCIONANTES

(1) ADENOMAS QUE CAUSAN EXCESO DE GH: 10-15% del total. Positivos para Pit1 y GH.

Adenomas somatotropos:

- **Adenoma somatotropo densamente granulado:** células de mediano tamaño, monótonas y citoplasma eosinófilo. **IHQ:** *Pit1* positivo; *GH* intensa y difusa; puede haber células positivas para prolactina (pero menos de un 5% de las células tumorales). *CAM5.2* en patrón citoplasmático. Suelen responder a análogos de somatostatina.
- **Adenoma somatotropo escasamente granulado:** células pálidas/cromóforas. **Cuerpos fibrosos** (inclusiones citoplásmicas nodulares eosinófilas, que corresponden a agregados de queratinas). Núcleo con variable pleomorfismo y con tendencia a situarse excéntrico. **IHQ:** *Pit1* positivo. *GH:* parcheada y débil. *CAM5.2:* patrón en gota paranuclear en más del 70% de las células (cuerpos fibrosos). No suelen responder a análogos de somatostatina.
- **Formas mixtas:** adenomas con positividad citoplasmática para *CAM5.2* entremezcladas con otras con cuerpos fibrosos, o presencia en una misma célula de gota paranuclear superpuesta a un

anillo perinuclear. Similares a los densamente granulados en términos de respuesta a análogos de somatostatina.

Adenomas mixtos GH y PRL:

- **Adenoma mammosomatotropo:** población única de células eosinófilas que coexpresa GH y PRL. IHQ: difusamente positivas para *Pit1* y *GH*. *PRL*: variable. *CAM5.2*: patrón citoplasmático.
- **Adenoma mixto somato-lactotropo:** doble población celular (lo más habitual es la combinación de adenoma somatotropo densamente granuloso y adenoma lactotropo escasamente granuloso). IHQ: Componente somatotropo positivo para *GH*. Componente lactotropo positivo para *prolactina* (patrón en Golgi). La distinción entre estos dos tipos solo se puede hacer con microscopía electrónica, pero se considera innecesario en términos de pronóstico.
- **Adenomas productores de GH plurihormonal:** predominantemente células somatotropas densamente granuladas, con variable diferenciación mammosomatotropa o tirotrópica. IHQ: positividad difusa para *Pit1*, *GH* y/o *prolactina* y/o *TSH*. *CAM5.2*: patrón perinuclear.

(2) ADENOMAS CON EXCESO DE PROLACTINA (adenoma lactotropo): 30% de todos los adenomas. Positivos para *Pit1* y *PRL*.

- **Adenoma lactotropo escasamente granuloso:** células cromóforas. Algunos casos tienen prominente fibrosis o calcificación. IHQ: positivas para *Pit1*. *PRL* con patrón en gota paranuclear (Golgi). Buena respuesta a agonistas de dopamina.
- **Adenoma lactotropo densamente granuloso:** células eosinófilas. IHQ: positivas para *Pit1*. *PRL* con patrón citoplasmático difuso. Son más agresivos y frecuentemente no responden a agonistas de dopamina.
- **Adenoma acidófilo *stem cell*:** células monomorfas, eosinófilas, con cambio oncocítico y presencia de megamitocondrias. Puede haber cuerpos fibrosos (pero menos que en los GH escasamente granulados). IHQ: Positividad fuerte para *Pit1*; *PRL*: frecuente positividad focal (raramente patrón en Golgi). Pueden ser positivos para GH (pero menos que para PRL). *CAM5.2*: escasos cuerpos fibrosos. El diagnóstico requiere confirmación de la presencia de megamitocondrias por microscopía electrónica o IHQ (anticuerpos anti-mitocondria). No responden a agonistas de dopamina.

(3) ADENOMAS CON EXCESO DE TSH: positivos para *Pit1* y *TSH*. Fibrosis estromal y marcada atipia nuclear. Suelen ser macroadenomas altamente infiltrativos. IHQ: *Pit1*, *TSH* (a veces GH y PRL).

(4) ADENOMAS CON EXCESO DE ACTH: 10-15% del total. Positivos para *Tpit* y *ACTH*.

- **Adenoma corticotropo densamente granuloso:** células monótonas con amplio citoplasma basófilo, intensamente positivas con PAS. IHQ: Positivo para *Tpit*. *ACTH* y *CAM5.2* intensa y difusa. Son normalmente microadenomas que requieren tratamiento quirúrgico.
- **Adenoma corticotropo escasamente granuloso:** células de citoplasma más pequeño que el anterior y cromóforo, con positividad débil para PAS. IHQ: Positivo para *Tpit*, *ACTH* focal y débil. *CAM5.2*: intenso y difuso. Son tumores agresivos.
- **Adenoma de células de Crooke:** células similares a las células de Crooke no tumorales (acumulación de queratinas que dan a la célula un aspecto eosinófilo homogéneo). Gránulos de secreción (positivos para PAS y ACTH) desplazados en localización submembranosa o alrededor del núcleo. *CAM5.2*: patrón en "anillo" perinuclear. Positividad para *Tpit*. Suelen ser macroadenomas invasivos con frecuentes recurrencias.

(5) ADENOMAS CON EXCESO DE GONADOTROPINAS (adenoma gonadotropo): 30% del total. Positivos para *SF1*. Células cromóforas, monótonas. IHQ: cualquier adenoma positivo para *SF1* independientemente de la expresión de beta-FSH y beta-LH. Positividad variable para *FSH/LH*.

(6) ADENOMAS PLURIHORMONALES

- **Adenoma silente subtipo 3:** adenoma plurihormonal del linaje **Pit1**. El apelativo "silente" puede llevar a confusión, ya que pueden tener clínica asociada a hipersecreción hormonal (la mayoría de las veces como hiperprolactinemia y algunos con acromegalia). **IHQ:** positividad focal para más de una hormona de la línea *Pit1*. Se trata de adenomas agresivos.
- **Adenoma plurihormonal no usual:** excepcional. Diferenciación "translinaje". Este término no debe aplicarse a los adenomas que expresen GH/PRL/TSH (mismo linaje Pit1). Es más apropiado para la combinación de FSH- LH con ACTH o de GH/PRL/TSH con ACTH. **Importante:** algunas veces se trata de células preexistentes atrapadas por la neoplasia. Otras puede deberse a reacciones cruzadas si se usan anticuerpos policlonales.

C. ADENOMAS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES

Adenomas sin signos o síntomas de hipersecreción hormonal (criterio clínico, no IHQ). Suponen aproximadamente el 30-40% de los adenomas operados y se manifiestan por efecto de masa. Se dividen en dos grandes grupos, los **adenomas silentes** (positivos por IHQ para alguna hormona, pero sin clínica asociada) y los adenomas **Null cell** (negativos para hormonas y factores de transcripción).

(1) ADENOMAS SILENTES: el tipo más frecuentes el gonadotropo, seguido del silente ACTH (los adenomas GH, PRL y TSH clínicamente silentes son raros). Los adenomas negativos para hormonas pueden clasificarse mediante factores de transcripción (Tpit, Pit1 y SF1), siendo los positivos para SF1 adenomas gonadotropos y los positivos para Tpit corticotropos. Los adenomas Pit1 positivos solo muy raramente son negativos inmunohistoquímicamente para GH, PRL o TSH.

- **Adenoma silente somatotropo:** positivos para *Pit1, GH*.
- **Adenoma silente lactotropo:** positivo para *Pit1, PRL*.
- **Adenoma silente tirotropo:** positivos para *Pit1, TSH*. Suelen ser grandes e invasivos.
- **Adenoma silente corticotropo:** positivo para *Tpit* y *ACTH*. Comportamiento agresivo con recurrencias frecuentes, tendencia a invadir y a hacer infartos hemorrágicos. Dos variantes (similares a los subtipos funcionantes densa y escasamente granulados):
- **Adenoma corticotropo silente tipo 1:** *ACTH* intensa.
- **Adenoma corticotropo silente tipo 2:** *ACTH* débil.
- **Adenoma silente gonadotropo:** tipo histológico más frecuente de los no funcionantes. La gran mayoría de los adenomas silentes son adenomas gonadotropos, así como la mayoría de los adenomas gonadotropos son clínicamente silentes. Adenomas positivos para *SF1*, con positividad variable para *FSH* y *LH*.

(2) ADENOMAS NEGATIVOS PARA HORMONAS: muchos de ellos expresan SF1 (clasificándose por tanto como silentes gonadotropos) y una buena proporción de casos expresan Tpit (silentes corticotropos). Muy pocos tienen Pit1.

- **Adenoma Null cell:** adenoma que no muestra diferenciación usando hormonas o factores de transcripción ("triple negativos").

D. APOPLEJÍA HIPOFISARIA: aparición súbita de cefalea, afectación de pares craneales o alteraciones en la visión, debido a un infarto hemorrágico o hemorragia aguda de un adenoma.

E. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS: aunque considerados benignos, algunos tienen un comportamiento agresivo con tendencia a recurrir e invadir estructuras adyacentes. En la actualidad no existen criterios universalmente aceptados para poder predecir que casos se comportarán de forma agresiva. Hasta la fecha la correcta clasificación histológica es el principal predictor independiente del comportamiento en los adenomas de hipófisis. Se reconocen algunos subtipos con un comportamiento clínico mas agresivo:

- **Adenomas productores de prolactina densamente granulados** y los de tipo "*stem cell acidofilos*" normalmente no responden al tratamiento con agonistas de dopamina.
- **Adenomas productores de GH escasamente granulados** no suelen responder bien al tratamiento con análogos de somatostatina.
- **Adenomas tirotropos** y los **adenomas "*null cell*"** suelen ser infiltrativos, imposibilitando una resección completa.
- **Adenomas silentes subtipo3** suelen ser macroadenomas invasivos, con recurrencias frecuente. No obstante son relativamente radiosensibles, por lo que puede plantearse un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia.
- **Adenomas silentes corticotropos:** suelen ser macroadenomas, invasivos y con frecuencia tienden a hacer apoplejía hipofisaria. De los dos subtipos, el subtipo 2 (escasamente granulados) se comporta peor.
- **Adenomas de Crooke:** suelen ser macroadenomas invasivos con frecuentes recurrencias.

F. FACTORES PRONÓSTICOS. ADENOMA ATÍPICO. CARCINOMA.

- **Adenoma atípico:** la OMS 2004 define como 'adenoma atípico' aquel adenoma hipofisario con un crecimiento invasivo, con aumento del índice mitótico (la OMS no especifica un punto de corte, utilizándose por algunos autores 2 mitosis en 10 campos de gran aumento), sobreexpresión de p53 y aumento de Ki67 (superior a 3%). No obstante en el momento actual calificar a un adenoma como atípico no predice un comportamiento maligno. Las principales críticas a esta definición de la OMS son que está sujeta a interpretaciones individuales y que el valor establecido como punto de corte para Ki67 (del 3%) no ha sido validado. En cuanto a p53 también existen datos discordantes. Es por esta falta de consenso por lo que siguen buscándose nuevos factores y biomarcadores más precisos. De entre los propuestos destacan receptores de membrana (para somatostatina y dopamina), el receptor de factor de crecimiento fibroblástico 4, metaloproteasas (colagenasa MMP9), mutaciones en el receptor de GH, pérdida de 11p y/o 11q, gen transformador de tumor hipofisario o miRNAs. Pero se necesitan más estudios para ser validados.
- **Carcinoma:** proliferación de células de la adenohipófisis con diseminación cerebroespinal o metástasis sistémicas. No hay ningún criterio morfológico para distinguir adenomas de carcinomas

G. GENÉTICA DE LOS ADENOMAS:

Breve resumen de la genética más relevante de los adenomas de hipófisis. La mayoría de los adenomas son esporádicos y solo raramente aparecen en el seno de síndromes hereditarios, sin que existan diferencias histológicas o IHQ entre ambas situaciones:

- **Síndromes línea germinal:** historia familiar.
 - **MEN 1:** herencia AD (gen menina). Recientemente se ha descrito una nueva mutación en línea germinal en MEN1 (CDKN1B o p27/KIP1).
 - **Síndrome de adenoma hipofisario aislado familiar:** adenoma de presentación familiar en ausencia de evidencia clínica o genética de MEN1 o complejo Carney. En un 25% de los casos se ha demostrado inactivación del gen de *aryl-hydrocarbon receptor interacting protein* (AIP).
 - **Complejo Carney:** herencia AD. En el 70% de los casos se debe a mutación en el gen PRKAR1A.
 - **Síndrome McCune-Albright:** mosaicismo en el gen G_s alpha. Es raro encontrar adenomas bien definidos.
- **Adenomas esporádicos** con alteraciones genéticas conocidas.
 - Mutación de síndrome de McCune-Albright en un 30-40% de los adenomas productores de GH.
 - Acrogigantismo ligado a X: hipersecreción de de GH causado por microduplicaciones en Xq26.3. Adenomas corticotropos esporádicos: recientes trabajos han descrito casos con mutación somática en el gen USP8 deubiquitinasa (33-62% de los casos).

- Alteraciones en genes supresores (p53, RB) u oncogenes (como Ras) son raros en los adenomas de hipófisis.

H. PERSPECTIVAS. NUEVA CLASIFICACIÓN: la actual clasificación de la OMS (2004) ha sido criticada por algunos autores que, como se ha comentado, alegan que no predice el comportamiento de tumores invasivos, y además las subvariantes son muy confusas. Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación⁹ basada en el tamaño del tumor, tipo histológico por IHQ (PRL, ACTH, GH, TSH y LH-FSH), y cinco grados (en función de la invasividad [evaluada por RM], tasa proliferativa [evaluada por mitosis, Ki67] y p53).

VII. OTRAS LESIONES HIPOFISARIAS Y DE LA SILLA TURCA

La patología más frecuente de hipófisis son los adenomas, no obstante existen otras lesiones en la región de la silla turca que el patólogo debe conocer para realizar el correcto diagnóstico diferencial (ver figura 1).

- Lesiones tumorales de neurohipófisis: **pituicitoma, tumor de células granulares y oncocitoma de células fusiformes**. Clínicamente simulan adenomas no funcionantes. Se acepta que derivan de los pituicitos del lóbulo posterior hipofisario. Todos ellos tienen en común que son positivos para TTF1 y se consideran de bajo grado (grado I) por la OMS (2016).
- Lesiones inflamatorias de hipófisis ("**hipofisitis**"): pueden presentarse con una clínica de efecto de masa similar a los adenomas no funcionantes. Se han descrito 5 tipos (**linfocítica, granulomatosa, xantomatosa, necrotizante e hipofisitis relacionada con IgG4**).
- Patologías no primariamente hipofisarias: las más importantes por frecuencia son el **craneofaringioma, quistes de la bolsa de Rathke, meningiomas o metastasis**.

Bibliografía

1. Al-Brahim NY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1245-1253.
2. Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1231-1240.
3. Mete O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Brain Pathol.* 2012; 22:443-53.
4. Mete O, Asa SL. Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas. *Semin Diagn Pathol* 2013; 30: 158-64.
5. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 2012; 49:R69-R78.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavene WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131: 803-20.
7. DeLellis R, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004.
8. Bellastella G, Maiorino MI, Bizarro A, Giugliano D, Esposito K, Bellastella A, De Bellis A. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 2016;19: 625-642.

9. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013; 126:123–135.
10. Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, Parvez K, Kucharczyk W, Mete O, Gentili F, Zadeh G. Null cell adenomas of the pituitary gland: an institutional review of their clinical imaging and behavioral characteristics. *Endocr Pathol*. 2015; 26:63–70
11. Kleinschmidt-DeMasters BK , Lopes MB, Prayson RA. An algorithmic approach to sellar region masses. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139:356-372.

FIGURAS Y TABLAS

TABLA 1: Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(8):1231-40.

Adenomas clínicamente funcionantes	Adenomas clínicamente silentes
Adenomas que causan exceso de GH - Adenomas somatotropos - Adenomas mamosomatotropos	Adenomas somatotropos silentes
Adenomas que causan hiperprolactinemia - Adenomas lactotropos - Adenomas lactotropos con reactividad GH	Adenomas lactotropos silentes
Adenomas que causan exceso de TSH - Adenomas tiotropos	Adenomas tiotropos silentes
Adenomas que causan exceso de ACTH - Adenomas corticotropos	Adenomas corticotropos silentes
Adenomas que causan exceso de gonadotropinas - Adenomas gonadotropos	Adenomas gonadotropos silentes
Adenomas plurihormonales	Adenomas hormona negativos

* GH: hormona del crecimiento, TSH: hormona estimulante del tiroides (tirotropina); y ACTH: hormona adrenocorticotropa

TABLA 2: Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? Arch Pathol Lab Med. 2008;132(8):1231-40.

Tumor	Factor de transcripción	Hormona (s)	CAM 5.2
Adenomas que contienen GH <ul style="list-style-type: none"> • A. somatotropos <ul style="list-style-type: none"> - Densamente granulados - Escasamente granulados • A. mammosomatotropos <ul style="list-style-type: none"> - Mixtos somatotropos-lactotropos - A. plurihormonales-productores de GH 	Pit-1	GH α-subunidad GH,PRL, subunidad-α GH,PRL, subunidad-α, TSH-β	Perinuclear Cuerpos fibrosos
Adenomas que contienen PRL <ul style="list-style-type: none"> • A. lactotropos <ul style="list-style-type: none"> - Densamente granulados - Escasamente granulados • A. de células stem acidófilos 	Pit-1, ER	PRL PRL (difuso) PRL (patrón Golgi) PRL, GH	Cuerpos fibrosos
Adenomas que contienen TSH <ul style="list-style-type: none"> • A. tiotropos 	Pit-1, TEF, GATA-2	Subunidad-α, β-TSH	
Adenomas que contienen ACTH <ul style="list-style-type: none"> • Densamente granulados • Escasamente granulados • Adenomas de células Crooke 	Tpit	ACTH ACTH ACTH	
Adenomas que contienen gonadotropinas <ul style="list-style-type: none"> • A. gonadotropos 	SF-1, ER, GATA-2	Subunidad- α, β-FS- H,β-LH	
Adenomas plurihormonales <ul style="list-style-type: none"> • A. silentes subtipo 3 • A. plurihormonales inusuales 	¿Múltiple?	Múltiple Múltiple	
Adenomas hormono-negativos <ul style="list-style-type: none"> • A. células null 	Ninguno	ninguna	

* GH: hormona de crecimiento, Pit-1: factor de transcripción pituitario, PRL: prolactina, TSH: tiotropina, TEF: factor embrionario tiotropo, ACTH: hormona adrenocorticotropa, SF-1: factor esteroideogénico 1, RE: receptor estrogénico, FSH: hormona foliculoestimulante y LH: hormona luteinizante

