



**Universidad
de La Laguna**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

**ACTUALIZACIÓN DEL REGISTRO REMAH-
TENERIFE
2022-2023**

Autora: Elena China Arriaga

Tutores:

Dra. Judith López Fernández

Doctora en Medicina. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Departamento de Medicina, ULL. Servicio de Endocrinología y Nutrición HUC.

Dr. José Gregorio Oliva García

Doctor en Medicina. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Departamento de Medicina, ULL. Servicio de Endocrinología y Nutrición, HUNSC.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| 1) Resumen..... | 3 |
| 2) Abstract..... | 4 |
| 3) Introducción..... | 5 |
| 4) Hipótesis..... | 16 |
| 5) Objetivos..... | 16 |
| 6) Pacientes, material y métodos..... | 17 |
| 7) Resultados..... | 20 |
| 8) Discusión..... | 23 |
| 9) Conclusiones..... | 28 |
| 10) ¿Qué he aprendido con el TFG?..... | 29 |
| 11) Bibliografía..... | 30 |
| 12) Tablas y figuras..... | 32 |

RESUMEN

El proyecto REMAH es un estudio multicéntrico nacional cuyo objetivo es la realización de una base de datos clínicos y moleculares a nivel nacional de adenomas hipofisarios, imprescindible en patologías de baja prevalencia y comportamiento clínico impredecible. Este proyecto aspira a mejorar el conocimiento, diagnóstico y orientar tratamientos basados en la medicina personalizada de los tumores hipofisarios.

Objetivos: Iniciar mi curva de aprendizaje registrando y analizando variables clínicas, anatomopatológicas y radiológicas de los AH intervenidos en los hospitales de Tenerife previos a la cirugía y al año de la misma y la gestión del envío de la muestra al nodo de Córdoba (IMIBIC) para la realización del estudio molecular.

Resultados: N=107 pacientes. Edad media: 53,9±14 años, con una distribución semejante entre hombres (50,5%) y mujeres (49,5%). El 92,5% de las muestras (y de la población objeto de estudio) fueron obtenidas en el HUNSC. Los tipos de tumores más frecuentes en esta serie que tenía indicación quirúrgica fueron, según tamaño macroadenomas (89,7%) y según función los no funcionantes (63,6%). El más frecuente de los funcionantes fue el productor de GH (19,6%). La extensión tumoral supraselar y paraselar se asoció con la presencia de alteraciones campimétricas al diagnóstico (57,4% vs 11,3%, $p<0.001$ y 48.3 vs 17% $p=0,001$). Aumento de la persistencia tumoral en pacientes con extensión paraselar en la RMN inicial (22.6% vs 40.7%, $p= 0.039$). Estudio IHQ realizado en el 46,7% de los tumores, se observan más recidivas tumorales en pacientes con niveles de Ki67 > 3% (66.7% vs 25%, $p=0.037$).

Conclusiones: Los predictores de persistencia tumoral han sido el índice proliferativo Ki67>3% y la extensión paraselar. El objetivo de la continuación del REMAH es obtener una mayor caracterización de los AH para lograr avanzar hacia un tratamiento más personalizado.

Palabras clave: REMAH, adenoma hipofisario, tumor, Ki67.

ABSTRACT

The REMAH project is a national multicentre study whose objective is to create a national clinical and molecular database of pituitary adenomas, which is essential in pathologies of low prevalence and unpredictable clinical behaviour. This project aims to improve knowledge, diagnosis and guide treatments based on personalised medicine for pituitary tumours.

Objectives: Start my learning curve by recording and analysing clinical, anatomopathological and radiological variables of the AH intervened in the hospitals of Tenerife prior to surgery and one year after surgery and the management of sending the sample to Córdoba node (IMIBIC) to carry out the molecular study.

Results: N=107 patients. Mean age: 53.9±14 years, with a similar distribution between men (50.5%) and women (49.5%). 92.5% of the samples (and of the study population) were obtained at the HUNSC. The most frequent tumour types in this series with surgical indication were, according to size, macroadenomas (89.7%) and, according to function, non-functioning tumours (63.6%). The most frequent of the functioning tumours was GH-producing (19.6%). Suprasellar and parasellar tumour extension was associated with the presence of campymal alterations at diagnosis (57.4% vs 11.3%, $p<0.001$ and 48.3 vs 17% $p=0.001$). Increased tumour persistence in patients with parasellar extension on initial MRI (22.6% vs 40.7%, $p=0.039$). IHQ study performed in 46.7% of tumours, more tumour recurrences observed in patients with Ki67 levels > 3% (66.7% vs 25%, $p=0.037$).

Conclusions: Predictors of tumour persistence have been Ki67>3% proliferative index and parasellar extension. The aim of the continuation of REMAH is to obtain a better characterisation of HAs in order to advance towards a more personalised treatment.

Key words: REMAH, pituitary adenoma, tumour, Ki67.

INTRODUCCIÓN

El Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios (REMAH) es un proyecto nacional creado en el año 2008 por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), cuyo principal objetivo consiste en la creación de una base de datos a nivel nacional de adenomas hipofisarios (AH), una patología de baja prevalencia y comportamiento clínico impredecible, que en el momento actual apoya algunas de sus decisiones terapéuticas basadas en el empirismo. En el año 2014 Canarias se incorpora al proyecto REMAH (1).

Se trata de un estudio multicéntrico que integra información clínica, anatomopatológica y como novedad el estudio molecular de los AH. Los clínicos envían un fragmento del adenoma intervenido a uno de los seis nodos (Córdoba, Alicante, Madrid, Barcelona, Santiago de Compostela y Bilbao) los cuales constan de protocolos y métodos comunes de recogida de muestras y análisis molecular. El registro combina datos clínicos con el fenotipado molecular del AH, analizando los niveles de expresión de 26 genes que incluyen: hormonas hipofisarias, receptores, otros marcadores y genes de control (1).

La encrucijada hipotálamo-hipófisaria es un área no expansible que integra señales provenientes tanto del SNC como de otras áreas periféricas y locales. Estos órganos son componentes del sistema neuroendocrino esenciales para el control de la reproducción, el crecimiento, la lactancia, el metabolismo y la homeostasis. Los AH son tumores primarios del parénquima hipofisario benignos desde el punto de vista anatomopatológico, pero muy heterogéneos en su comportamiento clínico (producción hormonal, áreas de extensión, recidivas) y que están situados en esa encrucijada del SNC cuya lesión puede comprometer a funciones vitales y cuya extirpación no siempre es posible sin grandes lesiones de la zona. Actualmente, coexisten dos nomenclaturas: Tumores neuroendocrinos hipofisarios (TNEH) y AH (2). El registro REMAH permitirá estratificar entre los diferentes subtipos tumorales (funcionantes, no funcionantes, con o sin extensión supra/paraselar) y los resultados del estudio molecular nos pueden brindar la posibilidad del tratamiento basado en la medicina personalizada, a diferencia del que se realiza actualmente.

Los AH constituyen, junto con otros tumores de la región selar, un 15% de las neoplasias intracraneales (3,4,8,9). En la mayor parte de los casos, los tumores del área selar consisten en AH, seguidos de craneofaringiomas, quistes de la hendidura de Rathke, meningiomas y metástasis (4). La prevalencia de los AH varía en función de la edad y el sexo, siendo discretamente más frecuente en la mujer durante la 4ª y 6ª décadas de la vida.

En torno a un 90-95% de los mismos surgen de forma incidental, sin embargo, el 5% restante podrían guardar relación con síndromes hereditarios como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN1), complejo de Carney, Adenomas Pituitarios Familiares Aislados o Síndrome de McCune-Albright (5,8).

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPÓFISIS

La hipófisis es una glándula endocrina localizada en la silla turca del esfenoides que se encuentra unida al hipotálamo a través del tallo hipofisario. Recibe irrigación de las arterias hipofisarias superior e inferior. Alrededor de la silla turca existen diversas estructuras nerviosas y vasculares tales como el quiasma óptico, los pares craneales (III, IV, VI y rama maxilar del V), los senos cavernosos y arteria carótida.

La hipófisis se divide en dos lóbulos de diferente origen embriológico:

- **Lóbulo posterior/ neurohipófisis:** proviene del neuroectodermo y lo conforman axones procedentes de los núcleos supraóptico y paraventricular. Produce oxitocina y hormona antidiurética (ADH).
- **Lóbulo anterior/ adenohipófisis:** De un precursor o una *stem cell* común derivan 5 estirpes celulares especializadas que producen hormonas que actúan en los tejidos periféricos (6):
 - **Células lactotropas** (15-25%): producen prolactina (PRL).
 - **Células somatotropas** (40-50%): producen hormona del crecimiento (GH).
 - **Células corticotropas** (10-20%): producen corticotropina (ACTH).
 - **Células tiotropas** (5%): producen tiotropina (TSH).
 - **Células gonadotropas** (10%): producen hormona folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH).

Todas estas hormonas sintetizadas en la hipófisis anterior (HA) son de naturaleza peptídica y ejercen sus acciones a través de un receptor de membrana en sus órganos diana.

La HA deriva de una invaginación del ectodermo denominada bolsa de Rathke. Durante el desarrollo embrionario los cinco grupos celulares hipofisarios se originan de un precursor o *stem cell* común (célula madre) y a través mecanismos de activación y represión génica los cinco grupos emergen con un patrón secuencial temporal y espacial específico a través de una cascada jerárquica de diferenciación celular (*figura 1*). El marcador de diferenciación final es la síntesis y secreción de la hormona hipofisaria específica de ese grupo celular (20,21).

La secreción hormonal es pulsátil y está marcada por el ritmo circadiano. El control de la función de la HA implica:

- Señales hipotalámicas a través de neurohormonas estimuladoras de la síntesis hormonal (CRH, TRH, GnRH, GHRH, CRH) e inhibitorias (dopamina y somatostatina).
- Señales intrapituitarias: control autocrino y paracrino mediante citosinas y factores de crecimiento intrahipofisarios.
- Señales periféricas: realizan feedback negativo.

La integración de estos tres niveles de control en las células hipofisarias obtiene como resultado la regulación selectiva de la proliferación de células hipofisarias, así como la regulación coordinada de la síntesis y secreción de hormonas hipofisarias diferenciadas (8).

El proceso que conlleva la formación de un AH se debe a un desequilibrio entre proliferación-diferenciación, es decir, una desregulación del ciclo celular (8). La mayoría de AH son desde el punto de vista histológico benignos y pueden ser funcionantes o no, aunque su comportamiento biológico es heterogéneo y debido a su localización en un área no expansible y crucial muchas veces tiene resultados clínicos nefastos.

CLASIFICACIÓN DE LOS AH/TNEH: (4,10,11,12)

En 2004 la clasificación de la OMS incluía el adenoma típico, adenoma atípico y carcinoma de hipófisis. Sin embargo, estas categorías no demostraron proporcionar una evaluación eficiente del comportamiento de los AH. En la clasificación de la OMS de 2017 se introducen tres cambios principales. En primer lugar, clasifica los TNEH según su linaje de células hipofisarias, para ello hace uso de la IHQ y los factores de transcripción específicos. Asimismo, se elimina el término adenoma atípico (>10 mitosis por campo, Ki67 > o= al 3% y tinción nuclear extensa para p53) y se redefinen de entidades antiguas como el adenoma de células nulas.

Además, se hace hincapié en evaluar la proliferación tumoral mediante recuento mitótico e índice Ki67 (sin ningún valor de corte específico) y en la invasión tumoral, ya que se correlacionan con un comportamiento clínico más agresivo (10,11,12).

Los AH se clasifican según su tamaño y según su función:

➤ **Por su tamaño:**

- Macroadenomas (> 1 cm): la expansión intra hipofisaria puede producir clínica de insuficiencia glandular (hipopituitarismo) cuando hay lesión de al menos el 75% de la glándula y/o clínica por efecto masa (cefalea por distensión de la dura madre o cuando hay extensión extra selar, la clínica derivada de la invasión de estructuras vecinas como:

afectación campimétrica, diplopía, oftalmoplejia, trombosis del seno cavernoso o disfunción neuronal...). Si el tumor es funcionante a cualquiera de las manifestaciones clínicas se le asocia la de la hiperproducción hormonal correspondiente

- **Microadenomas** (< 1 cm). Al ser pequeños, raramente inducen insuficiencia hipofisaria, sus manifestaciones clínicas derivan de la hiperproducción hormonal y de su tasa de crecimiento y expansión. En ocasiones su diagnóstico se realiza de forma incidental (incidentaloma).

➤ **Por su función:**

- **Adenomas hipofisarios funcionantes:** producen síntomas por hiperproducción hormonal (8).
 - **Prolactinoma:** Son los AHF más frecuente. Secretan PRL. Producen hipogonadismo y galactorrea.
 - **Corticotropinoma:** Secretan ACTH. Producen hipercortisolismo central o Enfermedad de Cushing.
 - **Tirotropinoma:** Secretan TSH. Producen hipertiroidismo secundario o central.
 - **Somatotropinoma:** Secretan GH. Producen acromegalia y gigantismo.
 - **Gonadotropinomas:** secretan FSH/LH.
 - **Adenomas mixtos/ plurihormonales:** se trata de tumores que producen más de una hormona hipofisaria. Estos pueden ser monomorfos (un tipo de célula produce más de una hormona) o plurimorfos (varias estirpes celulares producen hormonas diferentes) (10,11,12). Lo más habitual es la producción mixta PRL/GH ya que provienen de un precursor común.
- **Adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF):** junto con los prolactinomas representan el tipo celular más frecuente de AH. Estas lesiones no generan un síndrome de hiperproducción hormonal por lo que se pueden diagnosticar de forma incidental (incidentaloma), debido a la clínica producida por la compresión de estructuras vecinas (macroadenoma), e incluso debido a signos clínicos secundarios a déficits hormonales (hipopituitarismo) (9,10). La introducción de la inmunohistoquímica (IHQ) y el análisis molecular han permitido diferenciar los verdaderos AHNF o *null cell adenomas* (presentan IHQ negativa) de los adenomas silentes (10,11,12).
- **Adenomas silentes:** Se comportan como AHNF. Sin embargo, poseen receptores para una o más estirpes celulares. Suelen ser más agresivos y tienden más a recidivar (4,10,11).

Se ha demostrado que los adenomas gonadotropos en su mayoría se clasifican clínicamente como AHNF. Sin embargo, la IHQ muestra que estos adenomas expresan las hormonas gonadotropinas β -LH, β -FSH y la subunidad α en porcentaje variable. Además, expresan el factor de transcripción SF-1 (10,11,12).

CLÍNICA DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

La presentación clínica de los AH va a depender de si hay hiperproducción hormonal, del tamaño del tumor (efecto masa) y de la velocidad de crecimiento del mismo. Cabe destacar que algunos AH son completamente asintomáticos y se diagnostican en pruebas de imagen realizadas por otro motivo (incidentaloma).

➤ **Clínica por efecto masa.** Generalmente se asocia a macroadenomas que producen compresión de estructuras adyacentes:

- **Clínica intraselar:**

- **Cefalea:** es un síntoma frecuente e inespecífico que ocurre hasta en un 75% de los pacientes. Se produce por varios mecanismos entre los cuales destacan el aumento de la presión intraselar, el estiramiento de las membranas durales que contienen receptores de dolor y la activación de las vías del dolor del trigémino en tumores que invaden el seno cavernoso (10,13).
- **Hiperprolactinemia no tumoral:** causada por compresión del tallo hipofisario, lo que conlleva una interrupción del transporte de hormonas hipotalámicas y de dopamina a la hipófisis (“*corte infundibular*”). De esta manera se pierde el efecto inhibitorio de la prolactina y, en consecuencia, genera una hiperprolactinemia leve-moderada (PRL<200 ng/mL) (13).

Apoplejía hipofisaria: Es una forma de presentación rara que ocurre con mayor frecuencia en macroadenomas y en AHNF de crecimiento rápido. Se trata de un cuadro clínico que se instaura de forma brusca y consiste en cefalea, vómitos, agudeza visual disminuida, deterioro del estado mental e inestabilidad hemodinámica en el contexto de un infarto hemorrágico del AH. Suele estar relacionado con factores precipitantes como el embarazo o la anticoagulación (5,10,13,18).

- **Hipopituitarismo:** déficit hormonal secundario al efecto masa ejercido sobre la HA. El déficit más frecuente es el de GH (70-80%), seguido del de FSH/LH (40-75%), TSH y ACTH (20-40%). (10,13)

- **Diabetes insípida:** afectación de la neurohipófisis poco frecuente al diagnóstico, suele aparecer generalmente tras dañar la neurohipófisis en el acto quirúrgico (10).
- **Clínica extraselar:**
 - **Supraselar:** afectación del **quiasma óptico** generando defectos del campo visual. Los diferentes tipos de defectos visuales dependen del grado y el sitio de compresión del nervio óptico. Por lo general se produce de forma bilateral, sin embargo, una proporción importante de pacientes tienen problemas unilaterales, asimétricos o altitudinales. El defecto visual más frecuente (40%) es la hemianopsia bitemporal (5,10,13).
 - **Paraselar:** compresión del seno cavernoso y de su contenido nervioso, pudiendo generar parálisis de los pares craneales III, IV y VI, además de defectos en las ramas maxilar y oftálmica del V par (trigémino). La afectación de estos pares puede generar diplopía, ptosis palpebral, oftalmoplejía e hipoestesia facial (9,13).
 - **Infraselar:** puede producir rinorrea de LCR si el crecimiento tumoral erosiona la silla turca y el seno esfenoidal.
 - **Otros:** En algunos casos, tumores de gran tamaño pueden producir epilepsia del lóbulo temporal si invade estructuras cerebrales adyacentes o hipertensión craneal e hidrocefalia secundaria a una obstrucción del agujero de Monro.
- **Clínica por hiperproducción hormonal:** (5,14,15,18)
 - **Prolactinoma:** Producción aumentada de PRL. En ambos sexos se puede observar pérdida de libido, infertilidad y osteoporosis. En mujeres, amenorrea y/o galactorrea. Disfunción eréctil y/o ginecomastia en hombres. Los prolactinomas son más frecuentes en mujeres en caso de microprolactinoma con una proporción 20:1. Sin embargo, los macroadenomas tienen una proporción 1:1.
 - **Somatotropinoma:** Producción aumentada de GH. Es la causa principal de la gran mayoría de acromegalias. Puede producir un amplio abanico de síntomas entre los que destacan el aumento del tamaño acral y del grosor de la piel, hiperhidrosis, visceromegalias (macroglosia), miocardiopatías, síndrome del túnel carpiano, alteraciones metabólicas (HTA, resistencia a la insulina).
 - **Corticotropinoma:** Producción aumentada de ACTH. Presenta una frecuencia 5-10 veces mayor en mujeres. Genera la Enfermedad de Cushing que se caracteriza por: aumento de peso, obesidad troncular, debilidad muscular proximal, plétora facial, estrías rojo-violáceas, osteoporosis, HTA, diabetes mellitus, alteraciones menstruales en mujeres, depresión, etc.

- **Tirotropinoma:** Producción aumentada de TSH. Cursa con hipertiroidismo central por lo que podremos encontrar taquicardia, palpitaciones, pérdida de peso, intolerancia al calor, arritmias, aumento del apetito, etc.
- **Gonadotropinomas:** Producción aumentada de FSH/LH. No suelen tener relevancia clínica. En niños/as puede producir pubertad precoz. En mujeres premenopáusicas puede manifestarse como infertilidad, irregularidades menstruales, sd. de hiperestimulación ovárica.

DIAGNÓSTICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS (6,9,10,14,16,17,18)

El diagnóstico de los AH se establece a partir de una sospecha clínica tras haber realizado una adecuada historia clínica y una serie de pruebas complementarias, que consisten en:

➤ **Estudios de imagen** (6,17,14)

La Resonancia Magnética (RM) con y sin gadolinio es la prueba *gold standard* para el diagnóstico de las patologías de la región selar/ supraselar. Esta debe incluir tanto cortes sagitales como coronales. En las imágenes ponderadas en T1 los AH pueden ser hipo/isointensos en comparación con el tejido hipofisario no tumoral; en las imágenes ponderadas en T2, sin embargo, los AH son isointensos en comparación con la sustancia blanca. Además, la RM nos aporta información acerca del tamaño del tumor y del grado de afectación de estructuras vecinas, lo cual es muy relevante para la planificación prequirúrgica y la determinación de los factores de evolución.

➤ **Analítica hormonal:** (6,14,16,17,18)

Indicada para valorar la sobreproducción y/o déficit de hormonas hipofisarias. Se van a analizar los siguientes ejes:

- **Somatotropo:** Inicialmente se solicita IGF-1. En caso de que las cifras sean elevadas se debería confirmar con la determinación de GH tras sobrecarga oral de glucosa (SOG). Si se sospecha déficit de GH, estaría indicado realizar prueba de estimulación de GH.
- **Adrenal:** medición de los niveles de cortisol a las 9 am y ACTH. En caso de sospecha de Enfermedad de Cushing será necesario medir el cortisol en orina de 24 h, el test de supresión con dexametasona (1mg) o cortisol salivar nocturno.
- **Lactotropo:** medición de los niveles de PRL. Es importante excluir el prolactinoma ya que se puede beneficiar de tratamiento médico, por lo que la medición de la PRL en pacientes con macroadenomas grandes (>3cm) debe realizarse en dilución para evitar

valores falsamente bajos. También hay que tener en cuenta la posible compresión del tallo hipofisario que puede producir hiperprolactinemia leve (concentraciones hasta 200 ng/mL).

- **Tiroideo:** TSH y T4
- **Gonadal:** FSH/LH, niveles de estradiol en mujeres y de testosterona en hombres.

Se debe considerar el estudio de los subtipos familiares como FIPA con mutaciones de la proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos arílicos de la línea germinal con la aparición de grandes adenomas hipofisarios a una edad más temprana, en pacientes que carecen de evidencia clínica del síndrome MEN1 o del complejo de Carney (16).

➤ **Valoración oftalmológica:** (6,10,14)

Está indicado realizar estudios campimétricos y de agudeza visual. Además, en caso de afectación visual, es importante realizar una evaluación anatómica mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y funcional mediante cuantificación del defecto pupilar aferente y potenciales evocados.

➤ **Estudio inmunohistoquímico y molecular:**

El estudio IHQ realizado sobre las piezas tumorales obtenidas en la cirugía transesfenoidal nos permite realizar el diagnóstico histológico. Además, es fundamental en caso de adenomas clínicamente no funcionantes ya que nos permite cerciorarnos de que lo sean. También podemos valorar biomarcadores de agresividad como valores de Ki67 elevados, p53, índice mitótico elevado, etc. (11)

Todas estas pruebas además de diagnósticas, son muy importantes para valorar la persistencia o la recidiva tumoral, ya que a pesar de ser tumores histológicamente benignos tienen un comportamiento biológico incierto (2).

TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS (13,16,17,18)

➤ **Cirugía:**

Todos los AH tienen como tratamiento primario la cirugía a excepción de los prolactinomas, donde el tratamiento primario es médico (fundamentalmente tratamiento farmacológico dirigido a activar los receptores dopaminérgicos, que se expresan en los lactotrofos normales y cuya expresión mantienen activa muchos prolactinomas).

El objetivo principal de la cirugía consiste en eliminar el efecto masa causado por el crecimiento del tumor conservando la función de la glándula y respetando las estructuras vecinas, motivo por el cual la experiencia del cirujano es un factor determinante muy importante.

La técnica de elección es la cirugía transesfenoidal endoscópica (CTE), esta técnica permite resecciones mayores con menor riesgo de complicaciones postquirúrgicas y en el entorno de la mayor parte de esta serie se hace de forma rutinaria con el abordaje conjunto de neurocirugía y ORL. Si la masa es muy grande se puede combinar con la vía transfrontal, sin embargo, hoy en día es poco habitual.

Esta cirugía puede tener intención curativa en caso de tumores que se puedan resear por completo, o, en caso de tumores de mayor tamaño, se puede realizar con el objetivo de reducir la masa tumoral “*debulking*” y en consecuencia sus síntomas asociados. Tras la cirugía en muchas ocasiones es necesario tratamiento coadyuvante farmacológico (péptidos o moléculas dirigidos específicamente hacia receptores que exprese el tumor) o con radioterapia; estas decisiones terapéuticas en el momento actual tienen una base empírica.

La mortalidad en este tipo de intervención es baja (<1%), sin embargo, la morbilidad no es insignificante ya que se producen complicaciones en aproximadamente un 5% de los pacientes entre las que destacan hipopituitarismo, meningitis, diabetes insípida (transitoria en la mayor parte de los casos), fuga de LCR, déficits visuales.

➤ **Radioterapia (RT)**

Se utiliza como tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes en los que no se ha conseguido una resección completa del tumor o tras tratamiento farmacológico. Tras la RT es importante realizar controles de las hormonas hipofisarias ya que con este tratamiento aumenta de forma significativa el riesgo de hipopituitarismo con el tiempo (con la consiguiente comorbilidad y deterioro de la calidad de vida).

➤ **Tratamiento farmacológico**

El tratamiento médico tiene dos componentes. El primero consiste en la sustitución hormonal de aquellas que se encuentren disminuidas previo a la intervención quirúrgica para conseguir la estabilización metabólica. Los ejes que requieren sustitución son el adrenal y el tiroideo, para los cuales se utiliza hidrocortisona y levotiroxina respectivamente.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico es de primera elección en los prolactinomas, mientras que para el resto de AH consiste en el tratamiento coadyuvante tras cirugía en tumores que no se han podido resear por completo o para frenar la hiperproducción hormonal. Los principales fármacos utilizados son:

- **Agonistas dopaminérgicos** (Carbergolina, Bromocriptina): Actúan sobre los receptores de dopamina (D2R) suprimiendo la síntesis y secreción de PRL y la proliferación de las células lactotropas y, en menor medida, frenando la síntesis de GH y otras hormonas. Constituyen el tratamiento principal en los Prolactinomas y también se usan de forma empírica en algunos AHNF, acromegalia y Cushing por si expresaran este tipo de receptor. Hay prolactinomas que no expresan receptores dopaminérgicos y que por lo tanto no responden al tratamiento médico, tras el fracaso médico se tiene que optar por la opción quirúrgica; muchas veces son tumores comportamiento más agresivo, recidivante y desdiferenciado y tener una herramienta que nos permita identificar a que molécula puede responder sería fundamental para la práctica clínica.
- **Análogos de la somatostatina (SSA):** Ejercen su función uniéndose a diferentes receptores de somatostatina; **Octeótrido y Lanreótrido** se unen al SST5 y **Pasireótide** es multireceptor. Suprimen la secreción y síntesis de GH (reprimen la expresión de este gen) y en menor medida de TSH, ACTH y otras hormonas, por lo que se utilizan como tratamiento para la acromegalia, Cushing o tumores productores de TSH que expresen este subtipo de receptor y por tanto sean respondedores. Una vez más, tener una herramienta para identificar la expresión de receptores sería muy útil para la práctica clínica.
- **Agonistas del receptor GH** (Pegvisomat) Actúan bloqueando la unión periférica de GH endógeno a su receptor, reduciendo así los niveles séricos de IGF-1. Se utilizan de segunda línea cuando fracasan los SSA o en combinación. También poder identificar de una forma sencilla la tasa de proliferación o marcadores de agresividad sería esencial para anticiparnos a la progresión.
- **Inhibidores de la esteroidogénesis adrenal** (Ketoconazol, Metirpona, Mitotano, Etomidato): se utilizan como tratamiento coadyuvante en tumores secretores de ACTH.

PAPEL DEL PROYECTO REMAH

En resumen de lo anteriormente expuesto, los AH/TNEH aun considerándose tumores histopatológicamente benignos, tienen un comportamiento biológico incierto (algunos de ellos muy agresivos) en cuanto a su tasa de proliferación e invasión de estructuras vecinas vitales, en cuanto a su producción hormonal y a la expresión de receptores asociados. Son tumores que se caracterizan por su gran heterogeneidad y variedad clínica e identificar este comportamiento es complejo. Todo esto sumado a la escasa prevalencia de la patología, provoca ausencia de estudios sólidos que señalen marcadores específicos de agresividad o de mal pronóstico y

dianas terapéuticas, por lo que muchas de las decisiones terapéuticas actuales son empíricas (ensayo-error).

El proyecto REMAH pretende analizar resultados de una gran serie de AH con el fin de conocer mejor su comportamiento, obtener predictores clínicos de proliferación/agresividad/ recidiva, caracterizar estos tumores desde el punto de vista molecular para anticiparnos a una potencialidad de respuesta clínica y mejorar las opciones de tratamiento avanzando hacia una medicina personalizada. Combinar los datos clínicos con los moleculares en grandes series de los diferentes subtipos hormonales, nos aportará herramientas con aplicabilidad clínica ineludibles. La aportación de los datos moleculares (que se pretende correlacionar con marcadores clínicos y de imagen) es la información acerca de la expresión de hormonas, de receptores hormonales, así como de la expresión de genes relacionados con la diferenciación y proliferación de la HA. Así se evaluarán:

- **Hormonas hipofisarias y receptores de hormonas hipotalámicas:** Somatostatina (sst1, sst2, sst3 y sst5), dopamina (DRD1, DRD2T, DRD2l, DRD4 y DRD5), GHRH (GHRH-R), CRH (CRH-R1) y AVP (AVPR1b) (1).
- **Grelina:** sistema involucrado en la señalización intracelular, secreción hormonal y viabilidad celular. La expresión del gen de la grelina, una de sus variantes de slicing alternativo (IN1-grelina) y sus receptores GHSR1a/b se ha observado que se encuentran sobreexpresados en algunos AH, sobre todo en GHomas (19).
- **PTTG1 (securina) y HIF-1 α :** Estimulan el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) favoreciendo así la angiogénesis. La sobreexpresión de éstos se asocia con un aumento de la proliferación celular y la inestabilidad cromosómica y, en consecuencia, participando en la transformación de hiperplasia a adenoma (1).
- **Marcadores de proliferación celular (Ki67, p53):** en la clasificación de la OMS de los TNEH (2017) se recomienda seguir determinando el índice mitótico, el índice Ki67 y p53 ya que se correlacionan con un comportamiento tumoral más agresivo, por lo que necesitan vigilancia más estrecha (11).
- **Factores de transcripción específicos hipofisarios:** Pit-1/GHF-1, T-Pit, Prop-1, SF1, DAX1. Participan en la correcta diferenciación y especificidad de cada grupo celular hipofisario (6,7).

HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que seré capaz de comenzar mi curva de aprendizaje en la investigación clínica contribuyendo al mantenimiento del registro REMAH en Tenerife y a su ampliación.

Para ello, llevaré a cabo el seguimiento (datos clínicos, radiológicos, analíticos y anatomopatológicos) de los tumores hipofisarios intervenidos tanto en HUNSC y HUC. Además, me encargaré de llevar a cabo la recogida de nuevos fragmentos tumorales obtenidos por el equipo de neurocirugía en los hospitales de Tenerife (HUNSC y HUC), y su posterior vehiculación al Instituto Maimónides de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Córdoba (IMIBIC), donde se realizarán los estudios moleculares.

OBJETIVOS

➤ Principales

- Iniciar mi curva de aprendizaje en investigación clínica.
- Mantener la base REMAH-Tenerife.
- Evaluar y analizar las características clínicas, hormonales, radiológicas y anatomopatológicas de nuestra serie previo a la cirugía y su evolución al año.
- Confirmar el diagnóstico anatomopatológico y evaluar los marcadores IHQ analizados en nuestra serie.
- Recogida en quirófano en fresco de la muestra tumoral en condiciones óptimas
- Vehiculación preferente de la muestra tumoral al nodo molecular (IMIBIC, Cordoba), donde se realizará este análisis.

➤ Secundarios

- Mantenimiento de la identificación disociada que preserva el anonimato de la muestra.
- Curva de aprendizaje en ambiente libre de RNA-asas.
- Mantener en condiciones óptimas, renovándolo cuando sea preciso, todo el material para la recogida de las muestras tumorales en quirófano (preparación de recipientes *RNA-free*, soluciones de preservación (*RNA-latter*)) y envío en ambiente RNA free.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

El REMAH se trata de un estudio observacional y prospectivo, en el que se recogen características clínicas, radiológicas y AP previo a la intervención quirúrgica y al año de esta. Por otro lado, en el IMIBIC, vinculado a la Universidad de Córdoba- Hospital Universitario Reina Sofía se lleva a cabo el diagnóstico molecular.

➤ POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

- **Criterios de inclusión:** todos los pacientes, de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de AH/TNEH que vayan a ser sometidos a intervención quirúrgica tanto en el HUNSC como en el HUC y que hayan firmado el consentimiento informado para su inclusión en el estudio.
- **Criterios de exclusión:** No haber firmado el consentimiento informado. Diagnóstico de otro tipo de tumor en la región selar distinto a adenomas hipofisarios.

➤ REGISTRO EN LA BASE DE DATOS DEL REMAH

- **Datos del paciente y demográficos:** edad, sexo, fecha de intervención quirúrgica, tipo de tumor. Generación de un código a cada paciente para identificarlo y mantener su privacidad.
- **Datos prequirúrgicos:**
 - Clínicos: por efecto masa (cefalea y afectación visual), por hiperproducción hormonal o por hipopituitarismo.
 - Hormonales: determinan la presencia de hipocortisolismo, hipotiroidismo, hipogonadismo, déficit de GH, hiperprolactinemia por desconexión, diabetes insípida, hiperproducción hormonal de GH, ACTH, FSH, LH, TSH.
 - Radiológicos: diámetro máximo medido en RMN (determinar si es micro o macroadenoma), extensión extraselar (supraselar y/o paraselar).
 - Definir si recibió tratamiento médico previo a la cirugía.
 - Definir si se trata de una recidiva o de la primera intervención.
- **Datos peri-quirúrgicos:**
 - Tipo de intervención.
 - Presencia de complicaciones durante o en el posoperatorio (especificar cuales).
 - Diámetro de los restos tumorales (si los hay).
- **Resultados de la Anatomía Patológica y IHQ:** confirmación diagnóstica anatomopatológica y determinación de Ki67.
- **Estudio molecular en tumores con hiperproducción hormonal.**
- **Evaluación al año de la intervención:**
 - Evolución clínica: persistencia o remisión de la clínica de efecto masa y/o disfunción hormonal.

- Evolución hormonal: análisis hormonales al año.
- Control radiológico: mediante RMN al año.
- Si ha precisado tratamiento adyuvante farmacológico o radioterápico tras la cirugía.

➤ **RECOGIDA Y ENVÍO DE LA MUESTRA TUMORAL**

Previamente el equipo había instaurado un protocolo estandarizado entre los equipos quirúrgicos (Neurocirugía/ORL) y Endocrinología para la recogida de la muestra tumoral y posterior vehiculización y envío al IMIBIC, que se ha mantenido a lo largo de este TFG.

De la pieza extraída para ser valorada por anatomía patológica se selecciona un fragmento representativo para la posterior realización del estudio molecular. Para la correcta preservación de la muestra esta se conserva en criotubos con solución estabilizadora de RNA later y se mantiene aislado de la luz y a una temperatura de entre 0-4 °C. Además, es importante la manipulación de la misma con guantes para evitar la contaminación con RNA-asas, ya que lo que se va a analizar es el ARN tumoral para examinar los genes que ese tumor está expresando o transcribiendo. Las muestras serán enviadas cuanto antes, asegurando así que haya suficiente cantidad de tejido viable para analizar.

El criotubo se identifica con un con un código REMAH generado en el registro informático con los datos del paciente para asegurar su privacidad. Posteriormente, es enviado por mensajería urgente al nodo de referencia, en nuestro caso el IMIBIC (Córdoba) y se informa al responsable en Córdoba para garantizar su llegada.

➤ **ESTUDIO MOLECULAR**

Los fragmentos de tejido tumoral se procesan de forma estandarizada y protocolizada para la evaluación de la expresión génica en el IMIBIC de Córdoba. La firmante de este TFG no ha participado en la realización del estudio molecular, pero se describe aquí el proceso para clarificar que la vehiculización y envío de la muestra de forma preferente y en condiciones óptimas es uno de los factores limitantes (y esenciales) de este estudio. Comprender e integrar la tecnología y metodología empleada por parte de todo el equipo investigador son claves en el compromiso con este proyecto.

Para realizar el fenotipado molecular del adenoma intervenido se ha utilizado la PCR cuantitativa en tiempo real de transcripción inversa (RT-qPCR). Mediante este método una muestra de ARNm del tejido hipofisario se transcribe en un primer tiempo en ADN complementario (ADNc) mediante la transcriptasa inversa. Posteriormente, el ADNc se utiliza para su amplificación mediante la RT-qPCR. Destacar que con este procedimiento se obtiene información tanto de los genes que se transcriben, como de la cantidad en la que lo hacen.

En función del tipo de tumor, del tamaño de la muestra y las características clínicas de la enfermedad se realizará una priorización de los genes a analizar. En el estudio REMAH se ha cuantificado la expresión de:

- **Genes que codifican para hormonas hipofisarias:** GH, PRL POMC, subunidades β de LH, FSH y TSH, subunidad α de las glicoproteínas (CGA).
- **Genes que codifican para receptores hormonales:**
 - Somatostatina (sst1, sst2, sst3 y sst5)
 - Dopamina (DRD1, DRD2T, DRD2L, DRD4, DRD5)
 - GHRH (GHRH-R)
 - GnRH (GnRH-R)
 - CRH (CRH-R1)
 - AVP (AVPR1b)
 - Ghrelina (GHSR1a)
- **Genes que codifican para proteínas reguladoras de proliferación/ muerte celular:** Ki67, PTTG1, HIF-1 α
- **Genes de control (housekeeping):**
 - Beta-actina (ACTB)
 - Gliceraldehido-3-fosfatodeshidrogenasa (GADPH)
 - Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT)

➤ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza un análisis de las variables descritas anteriormente en la base REMAH, cumplimentando una base de datos que incluye a los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico entre marzo de 2012 y abril de 2023 (N=107).

En el grupo de pacientes que presento recidiva al año, se compararon los datos prequirúrgicos y la IHQ con el test de contraste de hipótesis por variables categóricas Chi-cuadrado. Se analizó la concordancia entre los datos moleculares y la expresión bioquímica del tumor con el índice de concordancia de Kappa.

➤ PAPEL DEL ALUMNO EN EL TFG

- Confirmar que los pacientes cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Verificar que firmen el consentimiento informado.
- Generar código REMAH nacional que será el identificador para la base de datos y las muestras tumorales.

- Recogida de las muestras tumorales en quirófano cumpliendo los requisitos anteriormente expuestos, preservación de la misma y vehiculación al nodo de estudio de Córdoba (IMIBIC).
- Revisión sistemática prospectiva de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio entre marzo de 2012 y abril de 2023 (n=107 pacientes).
- Registrar en la base de datos: datos demográficos y del paciente, características clínico-radiológicas (previo a cirugía y al año), datos peri-quirúrgicos, resultados de AP y del estudio molecular.
- Análisis estadístico de los resultados y posterior discusión de los mismos con mis tutores.

RESULTADOS

Se han recogido e incluido en el registro REMAH muestras de AH de 107 pacientes (N=107), de los cuales, el 92,5% han sido recogidos en el HUNSC y el 7,5% en el HUC.

La edad media es de 53.9±14 años y la distribución por **edades** ha sido (*figura 2*):

- Menores de 40 Años: 16 (15%).
- Entre 40-65 años: 64 (59.8%).
- Mayores de 65 años: 27 (25.2%).

La distribución por **sexos** ha sido (*figura 3*):

- Mujeres: 53 (49,5%).
- Hombres: 54 (50,5%).

La distribución según **tamaño** ha sido (*figura 4*):

- Macroadenomas: 96 (89,7%).
- Microadenomas: 11 (10,3%).

La comparación entre **Adenomas hiperfuncionantes** y **AHNF** resulta en una mayoría de los segundos (*figura 5*):

- AHNF: 68 (63,6%).
- Adenomas funcionantes: 39 (36,4%).
 - Productor de GH: 21 (19,6%).
 - Productor de ACTH: 6 (5,6%).
 - Productor de PRL: 8 (7,5%).
 - Secreción mixta: 4 (3,7%).

➤ **SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO:**

- Cefalea: 33 (69,2%).
- Afectación campimétrica: 37 (34,6%).
- Alteraciones hormonales:
 - Hipotiroidismo central: 28 (26,2%).
 - Déficit de GH: 13 (12.1%)
 - Hipogonadismo secundario: 39 (36,4%).
 - Hiperprolactinemia de desconexión: 33 (30,8%).
 - Insuficiencia suprarrenal central: 25 (23.4%).
 - Diabetes insípida: 0 (0%).
 - Hiperproducción hormonal autónoma: 40 (37,4%).

➤ **DATOS RADIOLÓGICOS:**

En el estudio radiológico con RMN se obtuvo un **tamaño tumoral medio** 20.7 ± 12.5 mm (el tamaño tumoral osciló entre 3 y 82 mm). Existe extensión paraselar en 60 (56,1%) casos y supraselar en 54 (50,5%) casos. No existe relación relevante entre cefalea y extensión tumoral, sin embargo, existe una asociación significativa entre las alteraciones campimétricas con la extensión tumoral supraselar (57,4% vs 11,3%, $p < 0.001$) y paraselar (48.3 vs 17% $p = 0,001$) (*figuras 6 y 7*).

➤ **CIRUGÍA**

- Datos de la cirugía:

El 93,5% de los pacientes fueron operados por primera vez, mientras que el 6,5% restante fueron intervenidos por recidiva tumoral. La CTE fue la técnica realizada en prácticamente la totalidad de los casos.
- Complicaciones quirúrgicas:

En cuanto a las complicaciones observadas, se cuantificaron 30 casos (28%).

Tipo de complicación:

 - Infecciosa: 11 (0,3%).
 - Cefalea intensa: 5 (4,7%).
 - Diabetes insípida transitoria: 4 (3,7%).
 - SIADH: 5 (4,7%)
 - Sangrado: 2 (1,9%).
 - Otras: 4 (3,7%).

➤ SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS LA CIRUGÍA

- Estudios de **imagen** al año:

Transcurrido un año de la cirugía, se observó persistencia tumoral en RMN en 34 pacientes (31,8%) (*figura 8*). Es importante tener en cuenta que en un pequeño porcentaje de casos se ha producido la interrupción del proceso por seguimiento en otros hospitales (privados o en otras islas), o por causas desconocidas. También hay que tener en cuenta que este parámetro no es valorable en los pacientes que aún no han cumplido el año de la cirugía, por lo que aún no se les ha realizado seguimiento radiológico. Se ha asumido este error como “no recidiva al año” y “no presenta alteración hormonal”, manteniendo de esta forma n=107.

Se exploraron distintas variables para definir predictores de persistencia tumoral (tamaño tumoral, extensión supraselar y extensión paraselar). Sólo se encontró un incremento significativo de la persistencia tumoral en aquellos pacientes que presentaban en la resonancia magnética inicial extensión supraselar (21.3 vs 40%, p=0.044) y paraselar (22.6% vs 40.7%, p= 0.039) (*figuras 9 y 10*).

- Alteraciones **hormonales** (*figura 11*):

- Insuficiencia suprarrenal central: 34 (31,8%).
- Hipotiroidismo central: 24 (22,4%).
- Hipogonadismo secundario: 30 (28%).
- Déficit de GH: 7 (6,5%).
- Hiperprolactinemia de desconexión: 7 (6,5%).
- Diabetes insípida: 6 (5,6%).
- Hiperproducción hormonal: 13 (12,1%).

- **Radioterapia**: 8 pacientes recibieron RT (7,5%).

- Tratamiento **médico**: 13 pacientes recibieron tratamiento médico (14,8%).

- Carbergolina: 7 (6,5%).
- Análogos de la somatostatina: 7 (6,5%).
- Pegvisomant: 1 (0,9%).

➤ ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Se efectuó, por parte de los Servicios de Anatomía Patológica como parte habitual de la rutina clínica en la totalidad de los pacientes intervenidos (100%), siendo el diagnóstico de adenoma hipofisario en el 99.1% (1 biopsia se etiquetó de hiperplasia hipofisaria).

➤ ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Se efectuó, por parte de los Servicios de Anatomía Patológica y en sus protocolos no siempre está incluido como rutina clínica. El estudio IHQ de los niveles de Ki-67 se efectuó en 50 pacientes (46,7%) y no de forma sistematizada. Distribución (*figura 12*):

- <3%: 44 (41.1%)

- ≥3%: 6 (5.6%)

Se observa un incremento significativo de recidiva tumoral en los pacientes con niveles de Ki67 > al 3% (66,7% vs 25%, $p=0,037$).

➤ ANÁLISIS MOLECULAR

Los datos moleculares se están analizando en el IMIBIC de Córdoba y no están completados, así la finalidad de esta memoria se centra más en el análisis de la casuística clínica desde el inicio del proyecto REMAH en Canarias y la vehiculación de las muestras hasta su correspondiente nodo.

Disponemos en la actualidad del estudio molecular de 17 pacientes (17.3% de la muestra):

- 11 adenomas productores de GH (somatotropinomas).
- 4 adenomas productores de prolactina (prolactinomas).
- 2 adenomas productores de ACTH (corticotromas).

El índice de concordancia entre la expresión hormonal y molecular de los adenomas hipofisarios fue pobre (coeficiente Kappa=0.322, $p=0.006$) (*figura 13*). Sólo en los prolactinomas se aprecia una concordancia perfecta entre la expresión génica y hormonal del tumor. La expresión génica de Ki67 y PTTG1 no se relacionaron clínicamente con persistencia tumoral al año de la cirugía en nuestra muestra.

DISCUSIÓN

REMAH-Canarias forma parte del registro de datos nacional incluyendo pacientes intervenidos de AH en los hospitales de tercer nivel de Tenerife, HUNSC y HUC. El 92,5% de las muestras recogidas fueron del HUNSC quizás por una mayor implicación del equipo quirúrgico (ORL y Neurocirugía) con el equipo de Endocrinología. Este proyecto se puede llevar a cabo, además de por los servicios anteriormente mencionados, gracias al equipo de enfermería (enfermeros y auxiliares) y a la participación de estudiantes de TFG. Se han registrado 107 pacientes hasta la actualidad, con sus correspondientes datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos y de

estos se ha llevado a cabo el estudio molecular de 17 pacientes en el IMBIC de Hospital Universitario Reina Sofía en Córdoba.

En este periodo de actualización del REMAH (2022-2023), se ha incorporado a la base de datos previa 11 pacientes y se han registrado nuevos datos de los 96 pacientes anteriores. Disponemos en la actualidad del estudio molecular de 17 pacientes. Estamos pendientes de un análisis molecular global y multicéntrico por parte de los diferentes nodos (no los podemos mostrar aquí porque es indispensable originalidad y no exposición pública previa a las publicaciones previstas y además el firmante de este TFG no ha participado de forma directa en este proceso). La finalidad de esta memoria se centra más en el análisis de la casuística clínica desde el inicio del proyecto REMAH en Canarias.

El objetivo de este TFG ha sido colaborar con la actualización y continuidad de este registro recopilando todos los datos anteriormente mencionados con la misma dinámica y realizando la correcta vehiculación de las muestras al nodo de Córdoba. Se ha conseguido:

- Mantener un buen ritmo de envío, traducándose en una mejor cantidad y calidad de los fragmentos tumorales para su estudio.
- Actualizar la base de datos REMAH tanto a nivel nacional como local, añadiendo nuevos pacientes y sus datos al estudio. Se seguirá trabajando sobre dichas bases de datos para lograr estudios más robustos sobre esta patología poco prevalente.
- Asegurar la perpetuación del estudio incorporando nuevos alumnos que tomarán relevo y seguirán recogiendo datos e introduciendo y analizando nuevos marcadores.

La **edad media** de los pacientes fue de 53.9 ± 14 años, siendo el rango de edad al diagnóstico más frecuente de 40-65 años (59,8%) y con un ligero predominio no significativo masculino (50,5%). Estos datos son similares a la literatura, con mismo intervalo de edad, sin embargo, con un ligero predominio del sexo femenino (5).

Los prolactinomas son los AH más frecuentes en la literatura (9,14), sin embargo, al ser la nuestra una serie quirúrgica se justifica que los AH más frecuentes en nuestro estudio sean los **macroadenomas** (89,7%) y **no funcionantes** (63,6%). Dentro de los AH funcionantes la hiperproducción hormonal más frecuente fue la de GH (19,6%), seguida de ACTH (5,6%). Los estudios moleculares en estos tumores son importantes ya que en muchas ocasiones expresan más receptores y el desarrollo de tratamientos dirigidos nos permitirá evitar actuar de forma empírica como se ha realizado hasta la actualidad.

Al diagnóstico, las **manifestaciones clínicas** más frecuentes fueron las alteraciones campimétricas (34,6%) y la cefalea (30,8%). Según los estudios predomina la cefalea como síntoma inicial (5). Sin embargo, también hay textos que defienden lo recogido en nuestro estudio, ocasional prevalencia de las alteraciones campimétricas frente a la cefalea (22).

No se observó una asociación significativa entre cefalea y extensión tumoral, lo que coincide con estudios que avalan la dificultad para relacionar este síntoma con la extensión tumoral. Se piensa que la cefalea puede surgir del estiramiento de la dura madre más que de la extensión tumoral por sí misma (5). En cambio, sí se ha demostrado que la afectación campimétrica al momento del diagnóstico tiene una correlación relevante con la extensión tumoral supraselar (57.4% vs 11.3%, $p < 0.001$) y paraselar (48.3 vs 17%, $p = 0.001$).

En cuanto a las **deficiencias hormonales** previas a la cirugía, se observa que los ejes se afectan en el siguiente orden: gonadotropo, tirotrópico, corticotropo, somatotropo. Cabe destacar que en un estudio realizado en nuestro país el déficit más frecuente fue el gonadotropo (23) aunque otros estudios apuntan el déficit de GH seguido del hipogonadismo como los déficits hormonales más frecuentes (9).

En el estudio se utilizó la **CTE** como tratamiento de elección en prácticamente la totalidad de los casos a excepción de dos pacientes que fueron intervenidos vía transcraneal (craneotomía pterional). Estos dos pacientes padecieron secuelas neurológicas. La vía transcraneal puede ser de elección en tumores que invadan fosa media y senos cavernosos, por individualidades anatómicas o como segunda línea tras fallo en cirugías previas. Un estudio cifró que la mortalidad de la CTE estaba en torno a un 1%, mientras que la mortalidad en la cirugía transcraneal ascendía a un 6% (9). En nuestra serie se produjo únicamente el fallecimiento de un paciente.

Dentro de las **complicaciones** que surgieron tras CTE destacan: complicaciones infecciosas (10,3%), seguida de SIADH y cefalea intensa (ambas 4,7%) y DI transitoria (3,7%). Esta última es poco frecuente al diagnóstico, en nuestra serie 0 casos, sin embargo, su frecuencia aumenta post-cirugía (de ahí la importancia de la experiencia del cirujano). La prevalencia de la DI transitoria (15-30%) frente a la DI permanente (5-10%) se ha recogido en varios estudios (9).

Se realizó la **anatomía patológica** en todos los casos lo que demuestra que la recogida de los fragmentos tumorales y su vehiculización al nodo de referencia no obstaculizó la buena práctica clínica y fue segura. En cuanto al estudio de **IHQ**, al no estar incluido como rutina clínica no se realizó de forma sistematizada. La realización de la IHQ quedaba a criterio del patólogo responsable de analizar la muestra por lo que se perdía información esencial para la toma de decisiones por parte del clínico. Hay que recordar que los AH son patologías muy poco prevalentes, que debido a los subtipos y características celulares de los AH (que no se pueden etiquetar de carcinomas hasta no demostrar metástasis a distancia, independientemente de los índices de proliferación más estándares) precisan profesionales con un grado de especialización superior que no es sencillo de mantener salvo en los grandes centros de referencia y constituye un área de mejora en nuestro entorno. El análisis molecular estandarizado aportaría soluciones a esta situación y sería capaz aportar información más completa y precisa. Se efectuó la IHQ en 50 pacientes (46,7%) de los cuales en un 41,1% de los casos se observó un Ki67 bajo $<3\%$, mientras que en 6 (5,6%) pacientes se observó un Ki67 $\geq 3\%$. La clasificación de la OMS de 2017 recomienda encarecidamente evaluar el índice Ki67, el índice mitótico y la evidencia radiológica y/o quirúrgica de invasión de forma rutinaria, ya que se consideran factores predictores de comportamiento agresivo y de progresión de estos tumores. Sin embargo, en esta clasificación se eliminó la recomendación de la evaluación rutinaria de la expresión de p53 (4,22), por entre otros, la dificultad de su caracterización por este método. Una vez más el estudio molecular aportaría de forma más precisa información cuantitativa de estos y otros factores de proliferación y diferenciación, ya que lo que se analiza en el nodo molecular no es el genoma molecular del tumor (que es algo estático y poco específico), sino la lectura que está haciendo el tumor de determinados genes (marcadores de proliferación y diferenciación, receptores hormonales, hormonas, péptidos, etc.). Se analiza el DNA que se transcribe a RNA, se copia con la transcriptasa inversa y se obtiene un cDNA que es el que se amplifica de forma cuantitativa (RT-PCR cuantitativa). Aunque el firmante de este TFG no realizó el estudio molecular su papel ha sido esencial para la obtención y vehiculización de la muestra y el mantenimiento de la base mixta REMAH. En nuestra serie, los datos de IHQ nos muestran un incremento significativo de recidiva tumoral en los pacientes con niveles de Ki67 $>3\%$ (66.7% vs 25%, $p=0.037$). Es importante destacar que estos resultados se han obtenido a partir de un escaso número de pacientes a los que se les ha realizado la IHQ en nuestra serie, por lo que sería interesante realizarlo de forma rutinaria en todos los pacientes con el fin de establecer un punto de corte que pueda indicar menos probabilidad de remisión o mayor de recidiva para llevar a cabo un seguimiento más cercano. Por otro lado, la clasificación de la OMS no estableció ningún umbral de Ki67 como predictor de recurrencias (4) y, además, existen discrepancias entre diferentes estudios: *Chiloiro et al.* estableció un punto de corte del 1,5%,

Hasanov et al. en el 2,5% (22), *Miermeister et al.* en 4% (14), mientras que *Thapar et al.* >3% (24).

En cuanto al **estudio molecular**, los datos aún no están completados por parte del IMIBIC, de esta manera, la finalidad de esta memoria se centra más en el análisis de la casuística clínica desde el inicio del proyecto REMAH y la vehiculización de las muestras. Sin embargo, disponemos de los datos moleculares de 17 pacientes con AHF analizados durante el periodo 2021- 2022, de los cuales podemos concluir que se relacionan de forma pobre con la producción hormonal del tumor (coeficiente Kappa=0.322, p=0.006) y que sólo en los prolactinomas se aprecia una concordancia perfecta entre la expresión génica y hormonal del tumor. El significado real de estos resultados queda limitado debido al pequeño número de muestras que se han analizado hasta el momento, que se mostrará en otros trabajos. Sin embargo, ya se ha demostrado que son una herramienta muy relevante para realizar terapias dirigidas y evitar el tratamiento empírico que se realiza en la actualidad.

Los resultados del **seguimiento** por RMN al año revelaron un 31,8% de persistencia y un 68,2% de remisión, coincidiendo con otros estudios como el de *Mercado et al.* (9) que estima una remisión del 74% en pacientes sometidos a CTE y propone la extensión paraselar (concretamente al seno cavernoso) como uno de los factores predictores de recurrencia. Esto último coincide con nuestra serie en la cual se objetiva un incremento significativo de persistencia tumoral en aquellos pacientes que presentaban en la RMN inicial extensión paraselar (22.6% vs 40.7%, p= 0.039) coincidiendo con otros estudios (22).

El **estudio hormonal** anual mostró que los ejes que presentaron mayor afectación fueron: corticotropo > gonadotropo > tirotrópico. En cuanto a los déficits que presentaron mejoría tras la cirugía fueron el hipotiroidismo (3,8%), el hipogonadismo (8,4%) y el déficit de GH (4,5%). Además, la hiperprolactinemia por desconexión presentó una mejoría del 24,3% respecto a las cifras previas, lo que justifica que esta hiperproducción era fruto del efecto masa del tumor sobre el tallo hipofisario. Por otra parte, las cifras de hipocortisolismo aumentaron un 8,4%, al igual que la DI la cual paso de 0% a 5,6% tras cirugía (probablemente relacionado con la lesión de la neurohipófisis en la cirugía) (10). La literatura sobre la restauración de los diferentes ejes hormonales tras la cirugía es controvertida. Varios autores coinciden en que existe un descenso de la hiperprolactinemia de desconexión en dos tercios de los pacientes (en nuestro estudio de un 30,8% a un 6,5%). Un estudio demostró que el hipocortisolismo es el déficit hormonal con menor probabilidad de recuperación, además recoge diversos estudios que establecen una

capacidad de recuperación del hipotiroidismo mayor que la observada en nuestro estudio (12-32%) y equitativa para el hipogonadismo (4-11%) (9).

Han requerido **tratamiento médico** coadyuvante 13 tumores productores (14,8%): Carbergolina (6,5%), análogos de la Somatostatina (6,5%), Pegvisomant (0,9%). Por otro lado, se recurrió a la **RT** coadyuvante en 8 pacientes: 4 con AHNF, 3 productores de GH y 1 AHF mixto (ACTH y PRL).

CONCLUSIONES

- Se han alcanzado los objetivos planteados al comenzar el TFG, a resaltar:
 - Iniciar mi curva de aprendizaje en investigación clínica y continuar con el proyecto REMAH en Tenerife.
 - Registrar los datos clínicos, anatomopatológicos y radiológicos de los pacientes intervenidos de AH en Tenerife, manteniendo actualizada la base de datos.
 - Recogida en condiciones óptimas de las muestras tumorales en quirófano y vehiculación de las mismas al nodo molecular de Córdoba (IMIBIC) (que es donde se realiza este análisis y estamos a la espera de los resultados con una casuística global).
- Del análisis estadístico de nuestra serie se obtienen las siguientes conclusiones:
 - En nuestra serie, la mayoría de AH intervenidos fueron macroadenomas no funcionantes.
 - Los déficits hormonales más frecuentes fueron gonadotropo (36,4%) y tirotrópico (26,2%).
 - Existe asociación entre extensión tumoral y presencia de afectación campimétrica, pero no con la cefalea.
 - Se realizó cirugía transesfenoidal en prácticamente todos los pacientes con una tasa de complicaciones muy baja.
 - Hay remisión radiológica al año en la mayoría de los pacientes intervenidos.
 - Tras la cirugía se resolvió la hiperprolactinemia por desconexión en la mayoría de casos (78,8%). Sin embargo, el eje corticotropo empeoró respecto a los valores previos a la cirugía y aumentaron los casos de DI.
 - Los factores clínicos predictores de recurrencia tumoral fueron un Ki67⁺ o = al 3% y la extensión tumoral paraselar, siendo precisos estudios adicionales y posiblemente la aportación de los estudios moleculares en marcha aporte mejoras a esta área.
 - Continuar el proyecto REMAH-Tenerife y compartirlo a nivel nacional aportará una evidencia más robusta para nuestra práctica clínica.

¿QUÉ HE APRENDIDO CON EL TFG?

He aprendido la importancia del trabajo multidisciplinar, esencial para poder llevarse a cabo un proyecto de esta envergadura que aborda una patología poco prevalente, compleja y de respuesta clínica poco predecible como son los AH. Es necesaria la colaboración y comunicación entre varios servicios y la labor de cada uno de los profesionales implicados ha sido fundamental para alcanzar un objetivo común y lograr avances tanto diagnósticos como terapéuticos. Es necesario el voluntarismo y la implicación de muchos profesionales. La participación como alumno de este proyecto me ha hecho implicarme al máximo ya que mi papel, aunque sencillo es esencial para mantener la novedosa base de datos moleculares. Como futuro médico clínico, la aplicabilidad de este tipo de medicina traslacional me apasiona y creo que he podido aportar mi pequeño grano de arena a intentar mejorar la vida de las personas con esta patología.

Por otro lado, realizar este proyecto me ha permitido, para poder mantener la base de datos clínica, desarrollar algunas de las habilidades propias de la investigación clínica: el mantenimiento de la propia base de datos, el análisis y la interpretación de los mismos y aprender a realizar búsquedas bibliográficas con datos fiables. Como plasmar los números y datos de unas tablas en gráficas y datos con o sin significación estadística. He iniciado mi aprendizaje en la escritura científica. La investigación exige mucho esfuerzo y no está demasiado valorada, el voluntarismo de la profesión médica y de nuestros tutores también está plasmado en esta actividad.

Me siento muy satisfecha de haber podido contribuir en un estudio a nivel nacional como es el REMAH y conocer de primera mano su funcionamiento. Por ello, considero que mi TFG ha supuesto una experiencia de aprendizaje gratificante, y qué, además, me ha hecho tomar conciencia del gran esfuerzo que supone la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Luque RM, Ibáñez-Costa A, Sánchez-Tejada L, Rivero-Cortés E, Robledo M, Madrazo-Atutxa A, et al. El Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios (REMAH): una apuesta de futuro de la Endocrinología española por la medicina individualizada y la investigación traslacional. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016 [citado el 13 de mayo de 2023];63(6):274–84. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-el-registro-molecular-adenomas-hipofisarios-S1575092216300171>
- (2) Tortosa F. El paradigma benigno-maligno en tumores neuroendocrinos hipofisarios y la metáfora del semáforo: reflexiones de un patólogo. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl)* [Internet]. 2019 [citado el 13 de mayo de 2023];66(2):134–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-el-paradigma-benigno-maligno-tumores-neuroendocrinos-S2530016418302416>
- (3) Picó A, Aranda-López I, Sesmi 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 (Engl)* [Internet]. 2021;68(3):196–207. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016420302457>
- (4) Tortosa F, Webb SM. Aspectos novedosos en histopatología de la hipófisis. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2017 [citado el 13 de mayo de 2023];64(3):152–61. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-aspectos-novedosos-histopatologia-hipofisis-S2530016416300088>
- (5) Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2020;19(2):145–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-019-00168-8>
- (6) Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias [Internet]. *Mhmedical.com*. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=2461§ionid=197389495>
- (7) Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the pituitary gland. *Compr Physiol* [Internet]. 2020;10(2):389–413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c150043>
- (8) Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(5):257–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>

- (9) Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]*. 2017;64(7):384–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016417301635>
- (10) Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary [Internet]*. 2018;21(2):111–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>
- (11) Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol [Internet]*. 2017;134(4):521–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
- (12) Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2019 [citado el 16 de mayo de 2023];104(7):2473–89. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2473/5055109?login=false>
- (13) Drummond JB, Ribeiro-Oliveira A Jr, Soares BS. Non-Functioning Pituitary Adenomas. *MDText.com*; 2022.
- (14) Síndromes de tumores hipofisarios [Internet]. *Mhmedical.com*. [citado el 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=197389674>
- (15) Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract [Internet]*. 2018;24(5):473–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4158/EP-2018-0034>
- (16) AlMalki MH, Ahmad MM, Brema I, AlDahmani KM, Pervez N, Al-Dandan S, et al. Contemporary management of clinically non-functioning pituitary adenomas: A clinical review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes [Internet]*. 2020;13:1179551420932921. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1179551420932921>
- (17) Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]*. 2017;64(7):384–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016417301635>
- (18) Rojas D. MANEJO DE LOS TUMORES DE HIPÓFISIS. *Rev médica Clín Las Condes [Internet]*. 2017 [citado el 16 de mayo de 2023];28(3):409–19. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-de-los-tumores-de-S0716864017300664>

- (19) Ibáñez-Costa A, Gahete MD, Rivero-Cortés E, Rincón-Fernández D, Nelson R, Beltrán M, et al. *In1-ghrelin splicing variant is overexpressed in pituitary adenomas and increases their aggressive features*. *Sci Rep [Internet]*. 2015 [citado el 16 de mayo de 2023];5(1):8714. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep08714>
- (20) López-Fernández J, Oliva JG, Pérez-Luis JM. *Panhipopituitarismo*. En: *Manual de Endocrinología y nutrición*, 2015 (ISBN 978-84-606-8570-8). Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=55114bb7-d6c0-4ead-b626-2bcdac18103c>. 24/11/2015
- (21) López-Fernández J, Oliva JG, Gómez-Álvarez B. *Panhipopituitarismo*. En: *Manual de Endocrinología y nutrición*, 2023 (ISBN 978-84-606-8570-8). Mayo 2023, en prensa.
- (22) Hasanov, R., Aydoğan, B. İ., Kiremitçi, S., Erden, E. y Güllü, S. (2019). *Las funciones pronósticas del índice de proliferación Ki-67, la expresión de P53, el índice mitótico y la invasión tumoral radiológica en los adenomas hipofisarios*. *Patología Endocrina*, 30 (1), 49-55. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9563-2>
- (23) Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez J, Cordido F et al. *Nonfunctioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective*
- (24) Paek, K.-I., Kim, S.-H., Song, S.-H., Choi, S.-W., Koh, H.-S., Youm, J.-Y. y Kim, Y. (2005). *Importancia clínica del índice de marcaje Ki-67 en macroadenoma hipofisario*. *Diario de la ciencia médica coreana*, 20 (3), 489-494. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.3.489>

TABLAS Y FIGURAS

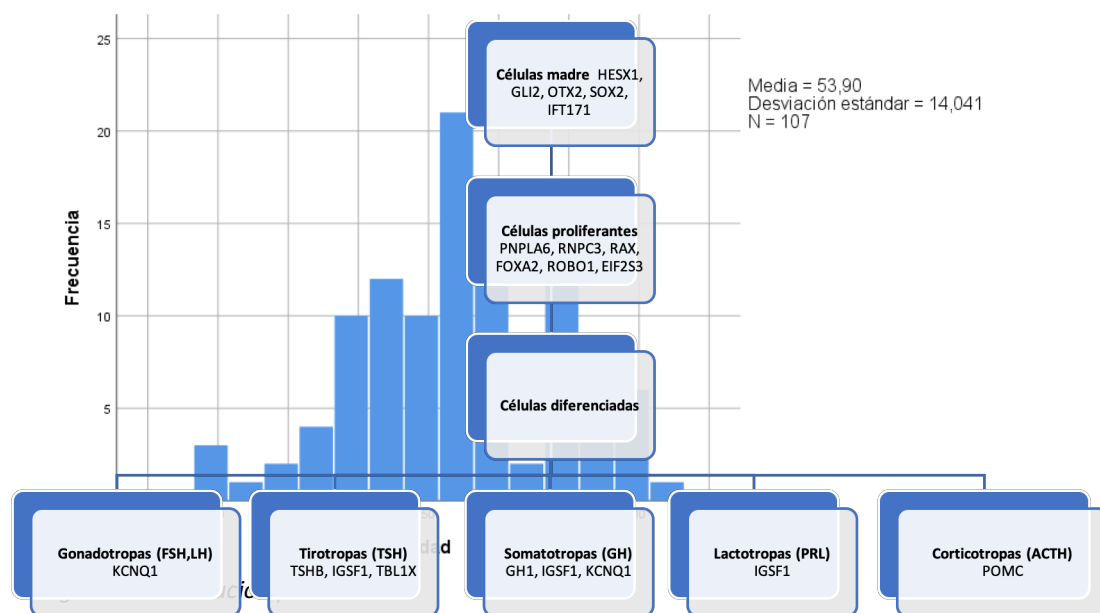


Figura 1. Cascada de principales genes implicados en el desarrollo hipofisario

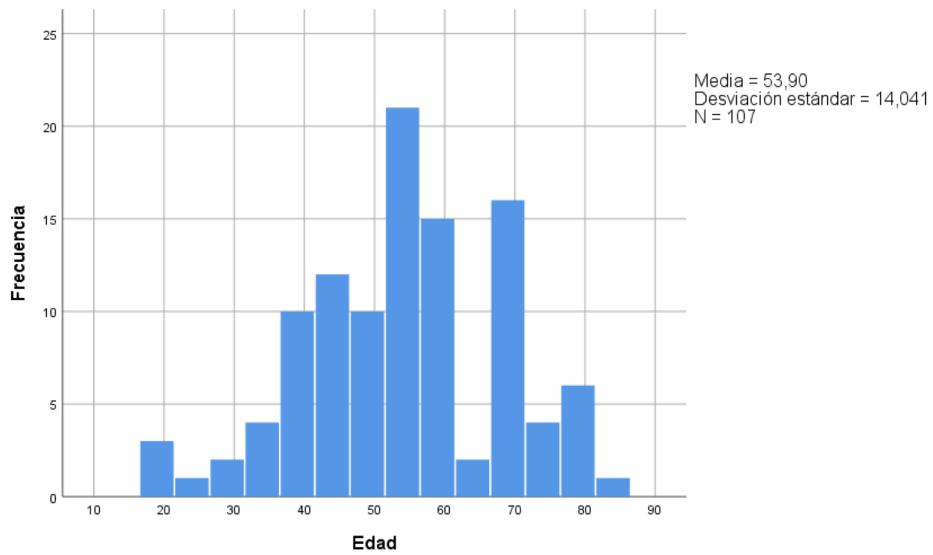


Figura 2. Distribución por edad.

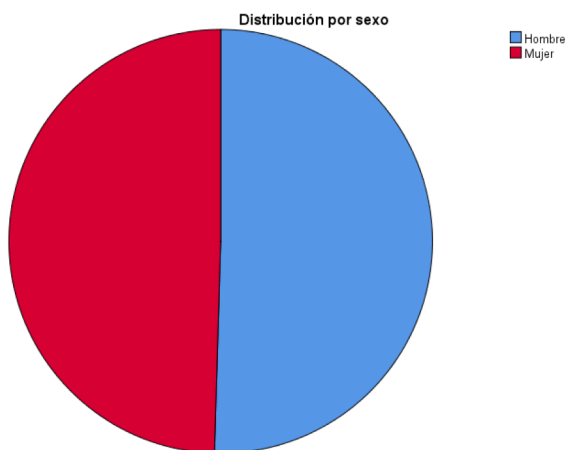


Figura 3. Distribución por sexo.

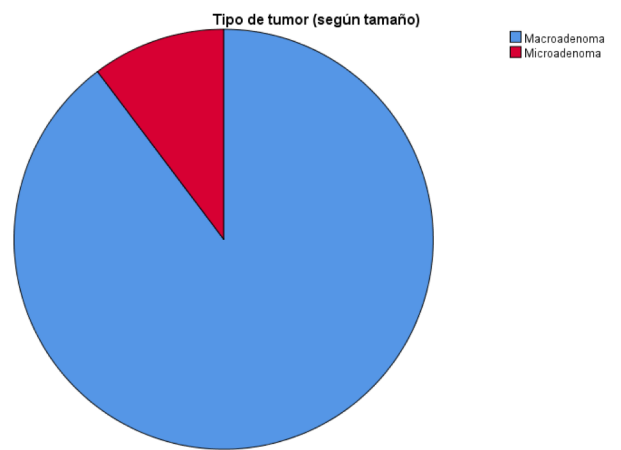


Figura 4. Distribución según tamaño tumoral.

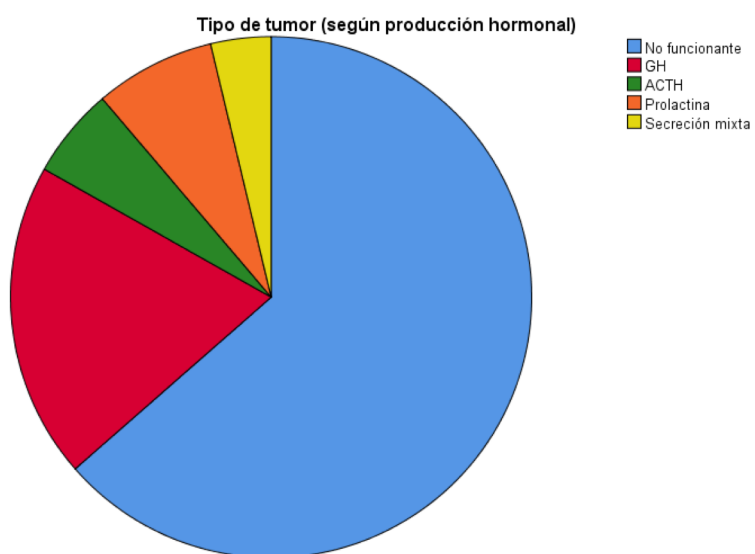


Figura 5. Distribución según producción hormonal

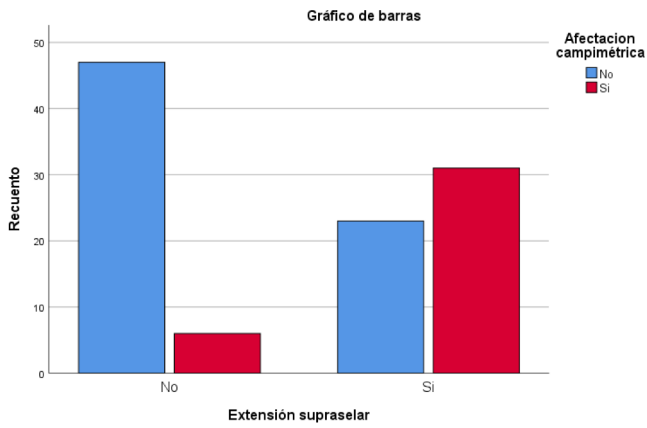


Figura 6. Relación de la afectación campimétrica con la extensión tumoral supraselar

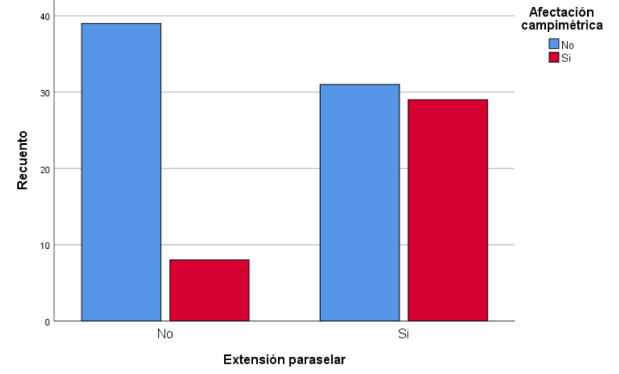


Figura 7. Relación de la afectación campimétrica con la extensión tumoral paraselar

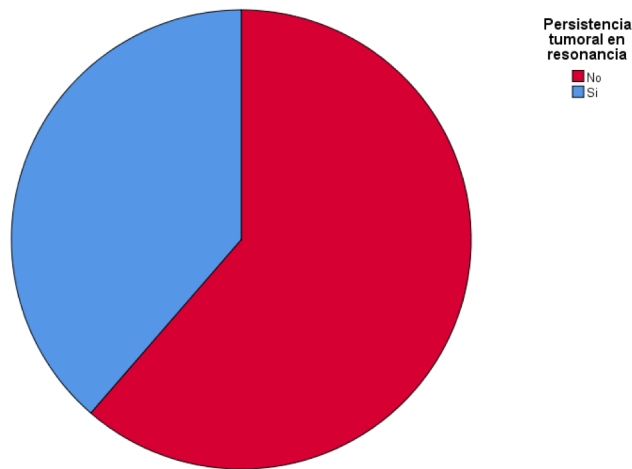


Figura 8. Persistencia tumoral en RMN al año de la cirugía.

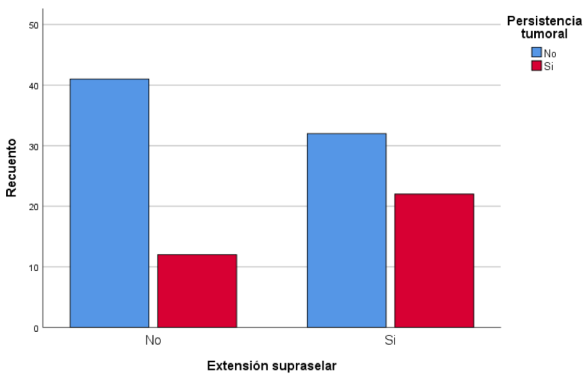


Figura 9. Relación entre persistencia tumoral y extensión supraselar

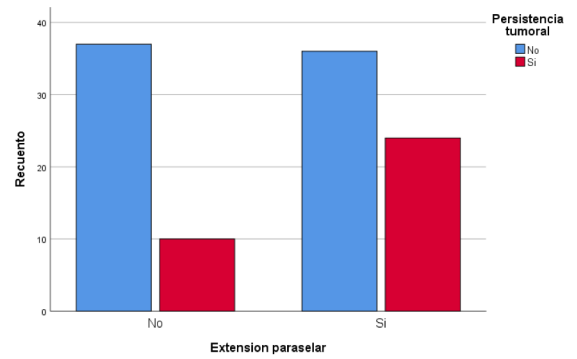


Figura 10. Relación entre la persistencia tumoral y extensión paraselar

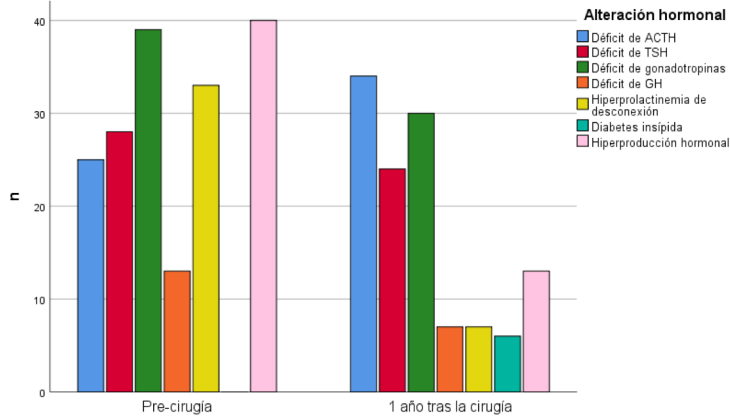


Figura 11. Alteraciones hormonales tras la cirugía.

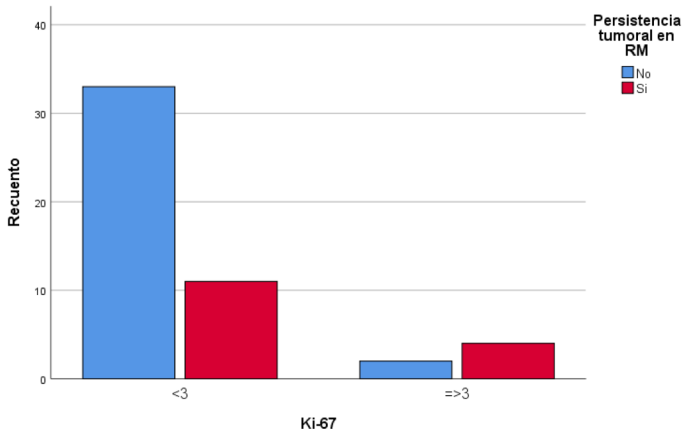


Figura 12. Riesgo de persistencia tumoral según niveles de Ki67.

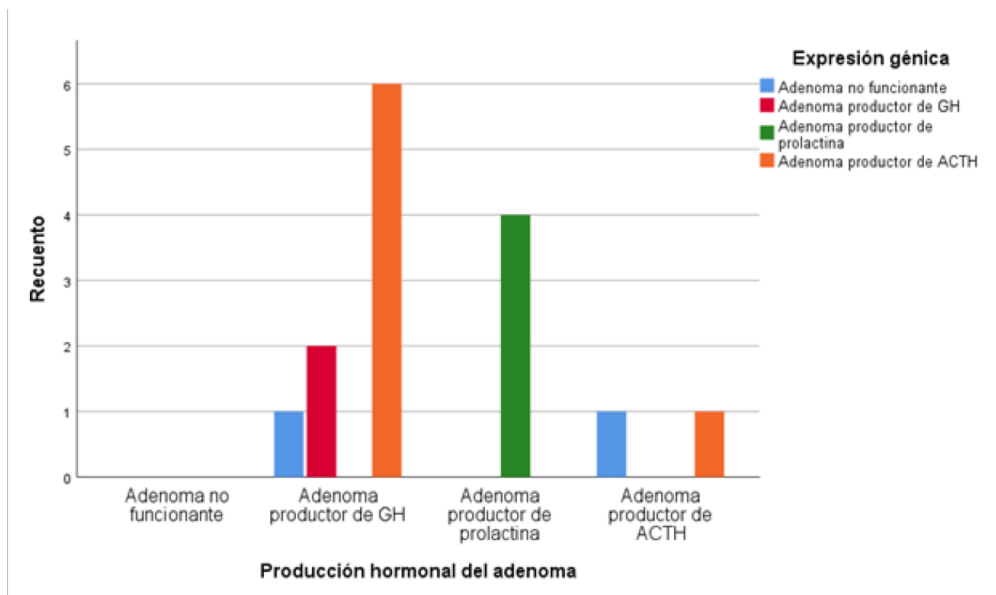


Figura 13. Relación entre producción hormonal y expresión molecular de los adenomas.

