

TRABAJO DE FIN DE GRADO

***ACTUALIZACIÓN DEL ANÁLISIS CLÍNICO Y
VEHICULACIÓN PARA ESTUDIO
MOLECULAR DE ADENOMAS HIPOFISARIOS
DE CANARIAS (BASE REMAH)***

Autoras: **Tania Cañizares Mena, Paula Moreno Martín**

Tutores: **Dr. Judith López Fernández, Dr. José Gregorio Oliva García**

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario de Canarias. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Índice de contenidos

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Hipótesis	15
Objetivos	15
Material y métodos.....	16
Resultados	18
Discusión	26
Conclusión	32
¿Qué he aprendido con el TFG?	33
Bibliografía	35
Aceptación del tutor	37

Resumen

El REMAH es un estudio multicéntrico que tiene como objetivo la elaboración de una base de datos nacional de adenomas de hipófisis (AH). En 2014 se inicia la inclusión de pacientes canarios en este estudio.

Objetivos: 1) Análisis de las variables clínicas de los pacientes intervenidos de adenoma hipofisario en Tenerife (antes y después de la cirugía). 2) Recogida de muestras del tumor y vehiculación de las mismas hasta el nodo de Córdoba para realización del estudio molecular.

Resultados: N=77 pacientes (intervenidos entre 2014 y 2020). Edad media: $53,3 \pm 14$ años; con predominio de varones (55,8%). La mayoría de muestras procedían del HUNSC (93,5%). Tipos de tumores más frecuentes: macroadenomas (89,6%) y no funcionantes (58,4%). La hiperproducción hormonal más frecuente fue la de GH – acromegalia- (23,4%). Los déficits hormonales más frecuentes en el pre y postoperatorio fueron el hipogonadismo (41,6%) y el hipocortisolismo (41,3%), respectivamente. Los AH >2cm se asociaron a mayores tasas de afectación campimétrica, más déficits hormonales prequirúrgicos y menores tasas de remisión radiológica (48,6% vs. 16,7%, $p=0,003$; 74,3% vs. 50%, $p=0,030$; 40,7% vs. 75,9%, $p=0,008$, respectivamente). La extensión paraselar se asoció a menores tasas de remisión radiológica (37,5% vs. 80,8%, $p=0,001$). Solo se realizó estudio inmunohistoquímico para Ki67 en el 37% de los tumores, presentando solo el 14,3% un índice proliferativo alto (>3%). La vehiculación de las muestras fue adecuada en el 100% de los pacientes.

Conclusiones: 1) Los factores clínicos predictores de recurrencia tumoral en nuestra muestra fueron el tamaño >2cm y la extensión paraselar. 2) El proyecto REMAH permitirá disponer de un gran registro a nivel nacional de una patología muy infrecuente, lo cual tendrá importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas y nos va a permitir la práctica de una medicina personalizada gracias al análisis molecular de los tumores.

Palabras clave: Adenoma hipofisario, tumor, estudio multicéntrico.

Abstract

The REMAH is a multicenter study whose objective is to create a national database of pituitary adenomas (AH). In 2014, it started en Canary Islands.

Objectives: 1) Analysis of the clinical variables of patients operated on for pituitary adenoma in Tenerife (before and after surgery). 2) Collection of tumor samples and their transportation to the Cordoba node for the molecular study.

Results: N=77 patients (operated between 2014 and 2020). Average age: 53.3 ± 14 years; with a predominance of males (55.8%). Most of the samples came from the HUNSC (93.5%). Most frequent types of tumors: macroadenomas (89.6%) and non-functioning (58.4%). The most frequent hormonal hyperproduction was that of GH – acromegaly- (23.4%). The most frequent hormonal deficits in the pre and postoperative period were hypogonadism (41.6%) and hypocortisolism (41.3%), respectively. AH > 2cm were associated with higher rates of field involvement, more presurgical hormonal deficits and lower rates of radiological remission (48.6% vs. 16.7%, $p = 0.003$; 74.3% vs. 50%, $p = 0.030$; 40.7% vs. 75.9%, $p = 0.008$, respectively). Parasellar extension was associated with lower radiological remission rates (37.5% vs. 80.8%, $p = 0.001$). An immunohistochemical study for Ki67 was only performed in 37% of the tumors, with only 14.3% presenting a high proliferative index ($> 3\%$). The transport of the samples was adequate in 100% of the patients.

Conclusions: 1) The predictive clinical factors of tumor recurrence in our sample were: size > 2cm and parasellar extension. 2) The REMAH project will allow us to have a large national registry of a very rare pathology, which will have important diagnostic and therapeutic implications and will allow us to practice personalized medicine thanks to the molecular analysis of tumors.

Keywords: Pituitary adenoma, tumor, multicenter study

1. Introducción

El Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios (REMAH) tiene como objetivo principal elaborar una base de datos nacional de adenomas hipofisarios (AH) (www.remahnacional.com), con información sobre su comportamiento clínico y perfil molecular. Este proyecto se inicia en 2008 bajo la iniciativa de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN), y en 2010 adquiere un alcance nacional de la mano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). El REMAH cuenta con 6 nodos: Córdoba, Alicante, Madrid, Barcelona, Santiago de Compostela y Bilbao. En ellos se realiza el estudio molecular de 26 genes, cuyos niveles de expresión son analizados mediante un método sistematizado y estandarizado de registro y medida, con los objetivos de alcanzar un mejor conocimiento de la enfermedad a nivel molecular y estudiar la relación de parámetros moleculares con las características clínico-patológicas de los pacientes. Con ello, este proyecto podría sentar las bases necesarias para establecer mejoras en los marcadores diagnósticos, pronósticos y nuevas líneas de tratamiento de estos tumores (1).

Los AH son tumores benignos primarios del parénquima hipofisario. Es una patología relativamente infrecuente, cuya prevalencia se sitúa en torno al 16,7% (2). Son la tercera causa de tumor intracraneal, sólo superados por el meningioma y el glioma. A su vez, suponen más del 90% de los tumores hipofisarios. El diagnóstico diferencial se establece con otras lesiones de la región selar (craneofaringioma, quiste de la bolsa de Rathke, hiperplasia fisiológica), paraselar (glioma, meningioma, aneurisma, hamartoma), procesos infiltrativos (sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis) e infecciosos (tuberculosis, toxoplasmosis, histoplasmosis) (3-5).

1.1. Fisiopatología

La hipófisis es una glándula endocrina alojada en la silla turca (hueso esfenoides), en la base del cráneo. Se divide en dos partes (6):

- a) *Lóbulo posterior o neurohipófisis*. Deriva del neuroectodermo. Está conformada por proyecciones axonales hipotalámicas (desde los núcleos supraóptico y paraventricular). Produce hormona antidiurética (ADH) y oxitocina.

b) *Lóbulo anterior o adenohipófisis*. Deriva de una invaginación del ectodermo denominada *bolsa de Rathke*. Está formada por cinco grupos celulares, que provienen de un precursor o *stem cell* común, que por mecanismos de represión y expresión génica dan lugar a estos cinco grupos altamente especializados:

- Los lactotrofos expresan prolactina (PRL).
- Los corticotrofos, la hormona corticotropa (ACTH).
- Los somatotrofos, hormona del crecimiento (GH).
- Los tirotrofos, la hormona estimulante del tiroides (TSH).
- Los gonadotrofos, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH).

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

Los distintos grupos celulares responden a numerosas señales que les llegan desde el hipotálamo y la periferia, algunas de las cuales estimulan la síntesis hormonal y otras la inhiben (1). Por ejemplo: las células del grupo somatotrofo están reguladas principalmente por la GHRH (que estimula la síntesis de GH) y por la somatostatina (que inhibe la síntesis de GH) y en la membrana de este grupo celular hay receptores específicos de ambas moléculas.

La diferenciación de las células hipofisarias se produce durante el desarrollo embrionario gracias a los factores de transcripción (proteínas que interaccionan con el ADN), que son específicos de cada grupo (7, 8):

- T-Pit: da lugar a células productoras de ACTH.
- Prop-1: células productoras de GH, PRL, TSH y gonadotropinas (FSH/LH).
- Pit-1 o GHF-1: GH, PRL, TSH.
- SF1, DAX1: células productoras de gonadotropinas (FSH/LH).

Es un proceso muy complejo, regulado por múltiples y finas vías de señalización. Cuando alguno de estos mecanismos reguladores se altera, también lo hace la expresión hormonal y de sus receptores específicos, y puede aumentar el índice de proliferación, dando lugar a los AH. El índice proliferativo se establece mediante inmunotinción de

una proteína nuclear conocida como Ki67, que se expresa en células en proliferación. Si bien los AH se asocian a bajos índices de proliferación (crecimiento lento), la alteración experimentada generalmente resulta en una alteración en la secreción hormonal. Es frecuente encontrar una producción hormonal excesiva y una respuesta inadecuada ante los estímulos fisiológicos externos. Asimismo, algunos AH pueden tener un comportamiento más rápido y agresivo, invadiendo estructuras vecinas o recurriendo tras su extirpación. Pese a ello, es muy raro que los AH progresen hacia formas malignas con metástasis (0.1-0.2%), cuya escasa frecuencia parece deberse a la alta especialización que presentan las células hipofisarias, estando dotadas de restricciones intrínsecas que impiden la proliferación descontrolada y favorecen la senescencia y apoptosis.

A pesar de que la mayoría de los AH son esporádicos, se cree que hasta el 5% son el resultado de síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) o tipo 4 (MEN-4), el *Complejo Carney*, el *Síndrome de McCune-Albright* o el síndrome de adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA) (9).

1.2. Clasificación de los adenomas hipofisarios (AH)

Los AH se pueden clasificar en función de su tamaño y de la producción hormonal.

➤ Clasificación según el tamaño:

Se denominan macro o microadenomas según sean mayores o menores de 10 mm. Los macroadenomas pueden dar síntomas derivados del efecto masa.

➤ Clasificación según la función hormonal

- **Adenomas Hipofisarios Funcionantes (AHF):** producen clínica derivada del exceso hormonal:
 - Productores de GH o somatotropinomas: causan acromegalia.
 - Productores de PRL o prolactinomas: el exceso de PRL se traduce en galactorrea y déficit gonadal.
 - Productores de ACTH o corticotropinomas: da lugar a hipercortisolismo central o enfermedad de Cushing.
 - Productores de TSH o tirotropinomas: causan hipertiroidismo central o secundario.

- Productores de LH/FSH o gonadotropinomas: causan hipogonadismo.
- En ocasiones hay adenomas mixtos o plurihormonales.
- **Adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF):** no existe hipersecreción hormonal y por tanto, tampoco se desarrolla sintomatología secundaria a la misma. Al ser asintomáticos inicialmente, generalmente se diagnostican cuando son de gran tamaño (macroadenomas) en base a la clínica derivada del efecto masa. Son el subtipo más frecuente. La introducción de la técnica inmunohistoquímica (IHQ) y el análisis molecular ha permitido distinguir los adenomas silentes de los verdaderamente no funcionantes (*null cell adenomas*), que suponen una minoría (1%) (8).
- **Adenomas silentes:** aparentemente son AHNF al no presentar hipersecreción hormonal, pero expresan receptores para una o múltiples estirpes celulares. Se caracterizan por un aumento en la agresividad y recurrencia, por lo que el análisis molecular podría condicionar el uso de un tratamiento dirigido (1-3, 9-11).

1.3. Clínica

La presentación clínica va a depender de si hay o no hiperproducción hormonal, de la presencia de efecto masa (clínica derivada del crecimiento tumoral y la compresión de las estructuras vecinas) y de la velocidad de instauración. Cabe destacar que algunos AH son asintomáticos y se diagnostican a través de pruebas de imagen realizadas para otros fines (incidentalomas hipofisarios) (5, 9).

Los adenomas funcionantes (AHF) tendrán una clínica característica (5, 7, 13) según el tipo de hormona secretada en exceso, que se recoge en la *Tabla 1*:

Corticotropinoma (ACTH)	Prolactinoma (PRL)	Somatotropinoma (GH)	Tirotropinoma (TSH)	Gonadotropinoma (FSH, LH)
<p>♀ > ♂ (3:1)</p> <p>Enf. Cushing:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad central - Diabetes mellitus - HTA - Cara de luna llena - Plétora facial - Trastorno del ánimo - Osteoporosis - Hirsutismo - Estrías rojizas - Alt. menstruales 	<p>♀ > ♂ (3:1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amenorrea - Galactorrea - Infertilidad - Impotencia - Ginecomastia 	<p>♀ > ♂ (3:2)</p> <p>Acromegalia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ tamaño acral - Facies tosca - ↑ espesor piel - Macroglosia - Hipersudoración - S. túnel carpiano - Osteoartritis - Insulinorresistencia - HTA - Miocardiopatía - Pólipos colónicos - Apnea del sueño 	<p>Hipertiroidismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Sudoración - Bocio difuso - Pérdida de peso - Temblores - Arritmias - ↓ peso - ↑ apetito 	<ul style="list-style-type: none"> - Pubertad precoz - Hiperestimulación ovárica

Tabla 1. Manifestaciones clínicas asociadas a los AHF.

Los AH (sobre todo los macroadenomas) pueden originar además clínica derivada del efecto masa o compresivo sobre estructuras cerebrales adyacentes (12-14):

- **Cefalea:** pese a estar presente en un elevado número de pacientes, es un síntoma inespecífico, cuya magnitud no siempre se correlaciona con el tamaño tumoral.
- **Fístula de LCR:** puede darse “rinorrea” de LCR si el crecimiento tumoral causa erosión de la silla turca y seno esfenoidal.
- **Hipopituitarismo:** déficit hormonal secundario a la compresión sobre la hipófisis anterior. La mayoría de los pacientes con macroadenomas tienen afecto uno o más ejes hormonales. Los déficits hormonales derivados del efecto masa suelen aparecer en este orden: déficit de GH, hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal (8). El déficit de GH suele pasar inadvertido en adultos, mientras que el hipotiroidismo (TSH) y la insuficiencia adrenal suelen ser más sintomáticos.
- **Hiperprolactinemia no tumoral:** causada por la compresión del tallo hipofisario, que impide la inhibición hipotalámica sobre la adenohipófisis

(*efecto tallo*). La hiperprolactinemia suele ser moderada (<200 ng/dl) y da lugar a los síntomas ya comentados (amenorrea, galactorrea).

- **Diabetes insípida (DI):** la afectación de la neurohipófisis por compresión es infrecuente. Suele darse como una complicación postoperatoria por lesión de los tractos de la neurohipófisis en el acto quirúrgico (en ocasiones es transitoria).
- **Afectación visual:** el AH tiende a crecer superiormente debido a la oposición que la silla turca ejerce sobre el tumor. De este modo, su extensión supraselar puede comprimir el quiasma óptico y dar lugar a un defecto visual secundario. El defecto visual más frecuente entre estos pacientes es la hemianopsia bitemporal (40%) (8). Excepcionalmente, un AH puede causar diplopía debido a la compresión de los nervios oculomotores por extensión extraselar del adenoma. Es más común encontrar este trastorno en la apoplejía hipofisaria (que comentaremos a continuación).
- **Apoplejía hipofisaria:** es la necrosis hemorrágica del AH. Se trata de una complicación rara, cuyo cuadro suele ser de inicio brusco e intensidad variable. Su etiopatogenia viene dada por la insuficiencia de la irrigación tumoral en relación a las altas demandas metabólicas del mismo. Cursa con la aparición brusca de cefalea intensa asociada con defectos visuales, diplopía, náuseas, vómitos y rigidez de nuca, pudiendo producir alteración del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica e incluso la muerte. Puede ocurrir en todo tipo de tumores hipofisarios, aunque más comúnmente en macroadenomas.

1. 4. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a partir de una sospecha clínica basada en una correcta historia clínica (anamnesis y exploración física –tabla 1-), analítica con determinaciones hormonales y estudio de imagen (resonancia magnética de hipófisis con contraste -RMN-). Se añadiría un estudio oftalmológico (campimetría, estudio de la agudeza visual y fondo de ojo) en el caso de afectación visual, para determinar el grado de daño visual (7, 14, 15).

1.4.1. RMN

El examen ideal y más importante para el estudio de la región selar es la RM de silla turca con y sin gadolinio (13-15), que permite conocer las características del tumor (catalogarlo

en función del tamaño), su relación con la glándula normal y tallo hipofisario, invasión de estructuras vecinas y el grado de extensión supraselar. Estos aspectos son importantes tanto en la planificación prequirúrgica como para determinar factores de la evolución.

1.4.2 *Analítica de estudio hormonal*

El estudio endocrinológico está enfocado a evaluar dos aspectos: estudiar el déficit y/o la sobreproducción de hormonas hipofisarias.

Incluye la medición de los ejes:

- Tiroideo: T4 libre y TSH.
- Adrenal: cortisol. En el caso de sospecha de enfermedad de Cushing, hay que confirmar el hipercortisolismo con dos de los siguientes exámenes: cortisol libre urinario en 24 horas, test de supresión de baja dosis con dexametazona (1 mg) o cortisol salival nocturno; y determinar la etiología pituitaria con la medición de ACTH (14, 16, 17)
- Lactotropo: Prolactina. Se debe diluir la muestra en tumores mayores a 3 cm para descartar “efecto hook” (16). También es importante tener en cuenta el posible “efecto tallo” de macroadenomas no funcionantes, que por compresión pueden originar hiperprolactinemia leve. Concentraciones séricas mayores de 200 ng/ml sugieren la presencia de un prolactinoma sobre otras causas de hiperprolactinemia (5, 13, 15).
- Somatotropo: IGF1. En el caso de presentar niveles alterados, debe confirmarse el diagnóstico con la determinación de GH tras sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos (16, 17).
- Gonadotropo: LH y FSH, testosterona total y SHBG (en varones), estradiol (en mujeres).

1.4.3. *Estudio inmunohistoquímico y molecular*

La clasificación de Tumores de Órganos Endocrinos de la OMS considera que la caracterización inmunohistoquímica (IHQ) de los AH es obligatoria para el correcto diagnóstico del paciente. Pero, a pesar de representar un gran avance en la clasificación tumoral, la IHQ tiene limitaciones.

La caracterización molecular tiene menor variabilidad y mayor especificidad y sensibilidad que la IHC. De hecho, la clasificación molecular de los AH se correlaciona mejor con las manifestaciones clínicas que la IHC. Además, el análisis molecular sugiere la

reclasificación de un número importante de tumores silentes e *IHC-null cell*. A medida que se acumule experiencia en este campo, los estudios moleculares se integrarán gradualmente en el manejo clínico estandarizado de los AH. Este hallazgo va a conllevar cambios en la prevalencia conocida de estos tumores (según subtipos, comparada con la IHQ), lo que implicará posibles repercusiones clínicas. Por tanto, el estudio molecular complementa la información patológica de la IHC en el estudio de los AH (11).

1. 5. Tratamiento

Los objetivos principales de tratamiento son tres: reducir la hipersecreción hormonal y sus manifestaciones clínicas, disminuir el tamaño del tumor (mejorar síntomas del efecto masa) y corregir deficiencias hormonales (13).

El tratamiento de elección es **quirúrgico** (menos en los prolactinomas), mediante resección vía transesfenoidal endoscópica (9). No obstante, en caso de detectar hipopituitarismo, es necesario corregirlo con tratamiento médico antes de la cirugía: primero el eje corticoideo (hidrocortisona), en segundo lugar el tiroideo (levotiroxina), y luego el resto. Hay persistencia tumoral tras la cirugía entre un 10 y un 36% de los casos, siendo la tasa de recurrencia tumoral de hasta el 30% (9). Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes son la fístula de LCR, la meningitis y el déficit visual.

La radioterapia o radiocirugía son de utilidad como tratamiento adyuvante para tratar y prevenir tumores recurrentes o para reducir el tamaño de tumores residuales tras una o más cirugías (15). Sin embargo, pueden aparecer efectos secundarios o secuelas, siendo la más importante la hipofunción hipofisaria (4).

El tratamiento farmacológico se emplea como tratamiento de primera línea de los prolactinomas (efectividad >90%, sobre todo en microadenomas). En el caso de que éstos sean refractarios o el paciente no tolere los efectos secundarios de los fármacos (síntomas digestivos, hipotensión,...), se podrán someter a cirugía. En los restantes AH, el tratamiento médico nos puede servir como coadyuvante al tratamiento quirúrgico para el control de la masa tumoral no resecada o para frenar la hiperproducción hormonal.

Los principales fármacos empleados en AH son:

- Análogos de somatostatina (SSA): actúan uniéndose al receptor de SS (SS-R) y bloquean la síntesis y secreción de GH, TSH y PRL. Además, son inhibidores del crecimiento celular. Hay definidos 4 subtipos (sst-1, sst-2, sst-3 y sst-5). *Lanreotide* y *octeotride* actúan contra sst-5, y *pasireotide* es multirreceptor. En acromegalias se usan cuando el tratamiento quirúrgico no es suficiente, o previamente a la cirugía para debulking e inicio del control clínico (3). El *pasireotide* también se emplea en la enfermedad de Cushing refractaria al tratamiento quirúrgico (18).
- Agonistas dopaminérgicos: actúan contra los diferentes subtipos de receptores de dopamina (DR). Los agonistas de los DR, son capaces de inhibir la secreción de PRL y otras hormonas hipofisarias así como de controlar proliferación celular. La mayoría de los fármacos actuales se dirigen al DR2: *bromocriptina*, *cabergolina*, etc. Constituye el tratamiento principal de los prolactinomas, donde la *cabergolina* ha resultado más eficaz (16), y también se usan en algunos AHNF, Cushing y acromegalia.
- Antagonistas del receptor de GH (*pegvisomant*). Bloquean los receptores de GH en los tejidos, interfiriendo en la señal de transducción intracelular, bloqueándola (7). Son de segunda línea cuando los SSA fracasan o en ocasiones, en asociación con ellos.

1.6. Potencial papel del REMAH en el Diagnóstico, Pronóstico y Tratamiento de los AH

Resumiendo lo expuesto anteriormente, los AH son tumores que, aunque en su mayoría son histopatológicamente benignos, presentan una clínica heterogénea, lo que puede derivar en que se les catalogue de tumores agresivos (refractarios y recurrentes al tratamiento, invasión importante de estructuras vecinas, etc.). Su diagnóstico además es complejo. A ello se suma su baja prevalencia que deriva en la escasez de estudios a gran escala que señalen dianas terapéuticas o marcadores de mal pronóstico.

Partiendo de estas premisas, el REMAH se consolida como una herramienta novedosa para el estudio integral de los AH, aportando una casuística importante a nivel nacional que permita definir aspectos predictores del comportamiento tumoral. Se basa en una evaluación de datos clínicos, anatomopatológicos y moleculares, lo que permite la correlación entre el perfil del paciente y su fenotipado molecular, obteniendo un mejor conocimiento de la enfermedad y por lo tanto mejores opciones para la selección de un

tratamiento eficaz y personalizado para cada paciente. Su objetivo principal es determinar la expresión de genes correspondientes a receptores, hormonas y otras proteínas reguladoras para su mejor diagnóstico, evaluando:

- 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), AVP (AVPR1b).
- Ghrelina (GHSR1a): la expresión del sistema de grelina se altera en algunos AH. Está involucrada en la señalización intracelular, la secreción hormonal y la viabilidad celular. Se sobreexpresa sobre todo en GHomas, aunque también en ACTHomas y en menor medida en AHNF y PRLomas (19).
- PTTG1 (securina) y HIF-1 α . Estimulan el factor de crecimiento del endotelio vascular, por lo que participan en la angiogénesis. La sobreexpresión de éstos se ha correlacionado con un incremento de la proliferación celular y la inestabilidad cromosómica, participando en la transformación de hiperplasia a adenoma (1, 20).
- Marcadores de proliferación celular (Ki67, p53). La OMS recomienda en la cuarta edición de la clasificación de tumores endocrinos la realización del índice de proliferación Ki67 (elevado: >3%) y del índice mitótico. La elevación de dichos marcadores se asocian a un comportamiento agresivo: mayor tamaño tumoral y crecimiento invasivo, lo que implica la necesidad de un seguimiento más estrecho (21).
- Factores de transcripción específicos hipofisarios: Pit1/GHF-1, T-Pit, Prop-1, SF1, DAX1. Participan en la correcta diferenciación y especificidad de cada grupo celular hipofisario (1).

2. Hipótesis

Nuestra hipótesis de trabajo es que seremos capaces de continuar con el registro y seguimiento de tumores hipofisarios intervenidos en Tenerife (HUC y HUNSC) y Gran Canaria (H. Insular), y así iniciarnos en el aprendizaje de la investigación clínica, contribuyendo a la mejora de un registro nacional como es el REMAH (multicéntrico y prospectivo).

Para ello llevaremos a cabo el *seguimiento* (datos clínicos, analíticos, radiológicos y de anatomía patológica) de los tumores y la *recogida* de nuevos fragmentos tumorales para su correcta vehiculación al IMIBIC de Córdoba, donde se realiza el estudio molecular. De esta manera, podremos *analizar* el comportamiento clínico de los AH.

3. Objetivos

Objetivos primarios

1. Iniciar una curva de aprendizaje en investigación clínica, participando en la perpetuación y mejoría del proyecto REMAH en las Islas Canarias.
2. Análisis de las características clínicas de los pacientes canarios con AH.

Objetivos secundarios

1. Recoger las características clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes con adenomas de hipófisis que van a someterse a tratamiento quirúrgico para su registro en la base REMAH (antes de la intervención y al año de la misma).
2. Confirmar su diagnóstico mediante el resultado de anatomía patológica y analizar los marcadores de IHQ analizados.
3. Procesar y transportar correctamente las muestras obtenidas de AH, desde su recogida en quirófano hasta la recepción en el IMIBIC (Córdoba), donde se efectuará el estudio molecular.

4. Material y métodos

4.1. Población objeto de estudio

Criterios de inclusión: todos los pacientes sometidos a extirpación quirúrgica de AH en los dos centros hospitalarios de tercer nivel de Tenerife (HUC/HUNSC) y que acepten ser incluidos en el estudio (firma del consentimiento informado).

Criterios de exclusión: No haber firmado el consentimiento informado. No diagnóstico de AH (otras masas selares, por ejemplo craneofaringioma).

4.2. Variables analizadas

4.2.1. *Pre-quirúrgicas*

- Clínica: cefalea/afectación visual.
- Variables analíticas: hiperproducción/déficit hormonal de GH, ACTH, FSH/LH, TSH, PRL, existencia de DI.
- Variables radiológicas: diámetro máximo del tumor en la resonancia y existencia de extensión supraselar o paraselar hacia senos cavernoso.
- Si se trata de la primera intervención o es una recidiva tumoral.

4.2.2. *Quirúrgicas:*

- Tipo de intervención.
- Existencia de complicaciones de la intervención.

4.2.3. *Resultados de la anatomía patológica* (confirmación diagnóstica) y de la *inmunohistoquímica* (IHQ).

4.2.4. *Post-quirúrgicas* (al año de la intervención):

- Evolución clínica: persistencia o no de clínica de sobreproducción hormonal.
- Variables analíticas: análisis de las hormonas comentadas anteriormente.
- Evolución radiológica: si recidiva especificar el diámetro máximo de la lesión.
- Tratamiento adyuvante que haya precisado el paciente tras la cirugía (farmacológico o radioterapia).

4.2.5. *Datos moleculares:* no se incluyen, ya que no están concluidos y se realizan en el IMIBIC.

4.3. Recogida de la muestra tumoral para el análisis molecular

Se ha estandarizado un circuito con los equipos de Neurocirugía y Endocrinología para posibilitar la recogida y custodia hasta su envío al IMIBIC. En quirófano se extrae una muestra, cuya mayor parte será enviada para su estudio de AP, en tanto que se recoge un pequeño fragmento tumoral en condiciones de preservación específicas para su estudio molecular. Para ello se realiza la recogida en un criotubo con entorno libre de RNA-sas (solución de RNA-latter), manipulándose con guantes, que se conserva a -4°C en nevera aislado de la luz (envuelto en papel de aluminio) hasta su traslado. Nosotras le asignaremos un número (denominado código REMAH), dándolo de alta en la plataforma WEB del proyecto, que estará vinculado a la historia clínica del paciente, lo que asegura la confidencialidad. Contactamos con mensajería urgente y preparamos el envío con las medidas óptimas para que la preservación sea la máxima posible. Aunque teóricamente puedan ser viables para su estudio hasta 1 mes, si se realiza cuanto antes el envío, mayor será la calidad y la cantidad del tejido que se puede analizar. El destino será el IMIBIC donde se realizará el estudio molecular.

4.4. Estudio molecular

Los fragmentos de tejido tumoral procedente de las muestras extraídas se procesan en el IMIBIC bajo un protocolo específico y estandarizado. Se evalúa la expresión genética extrayendo el ARNm, seleccionando por tanto solo aquellos genes que se están transcribiendo. Se cuantificará esta expresión con PCR cuantitativa en tiempo real (RT-PCR), que codifican para hormonas hipofisarias, receptores, marcadores de proliferación celular y genes control. En esta técnica se parte de una muestra de ARN, que se transforma, por medio de la transcriptasa inversa, en ADN complementario (ADNc) para poder llevar a cabo la amplificación de la PCR cuantitativa. Es un método que permite no solo saber qué genes se transcriben, sino la cantidad en la que lo hacen. Se utilizan genes controles (*housekeeping*) para evaluar la cantidad de tejido y para poder cuantificar la amplificación.

En el estudio REMAH se han cuantificado la expresión de los siguientes genes:

- Hormonas: GH; prolactina; POMC; subunidad β de LH, FSH y TSH (LHB, FSHB y TSHB); subunidad α de las glicoproteínas (CGA).
- Proteínas reguladoras de proliferación/muerte celular: Ki67, PTTG1, HIF-1 α .

- Receptores hormonales: Somatostatina (sst1, sst2, sst3 y sst5); dopamina (DRD1, DRD2T, DRD2L, DRD4 y DRD5); GHRH (GHRH-R), GnRH (GnRH-R), CRH (CRH-R1); AVP (AVPR1b); hrelina (GHSR1a).
- Genes de control: Beta-actina (ACTB); Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH); Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT)

4.5. Análisis estadístico

Se revisan de forma prospectiva las historias clínicas de los pacientes con AH sometidos a tratamiento quirúrgico entre octubre/2012 - febrero/2020 (n=77) y se efectúa un análisis descriptivo de las variables descritas en el apartado 2. Posteriormente, se compararon los datos pre-quirúrgicos y de la inmunohistoquímica en los pacientes que presentaron recidiva o persistencia tumoral respecto a aquellos que se curaron con la intervención, empleando para ello el test de contraste de hipótesis para variables categóricas Chi-cuadrado.

5. Resultados

Se recogen muestras de adenoma hipofisario de 77 pacientes (n=77). El 93,5% de estas muestras proceden del HUNSC (72/77), mientras que el 6,5% fueron recogidas en el HUC (5/77). La edad media de los pacientes fue de 53,3±14 años. En cuanto a la distribución por sexos, se distingue un 55,8% de varones (43/77) y un 44,2% de mujeres (34/77) (*Figura 1*).

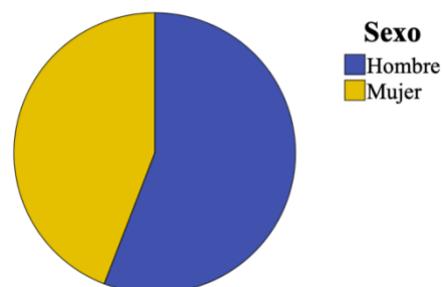


Figura 1. Distribución por sexo

5.1. Datos prequirúrgicos

Los datos clínicos preoperatorios muestran que, en el momento del diagnóstico, el 24,7% (19/77) de los pacientes presentaban cefalea y el 31,2% (24/77) alteraciones campimétricas confirmadas mediante estudio oftalmológico (*Figura 2*).

Respecto a alteraciones hormonales documentadas mediante datos clínicos y analíticos preoperatorios, encontramos la siguiente distribución (*Figura 3*):

- Hipogonadismo: 41,6% (32/77).
- Hipotiroidismo: 28,6% (22/77).
- Hipocortisolismo: 27,3% (21/77).
- Déficit de GH: 13% (10/77).
- Hiperprolactinemia de desconexión: 31,2% (24/77).
- Diabetes insípida: 0% (0/77).
- Hiperproducción hormonal: 41,6% (32/77).

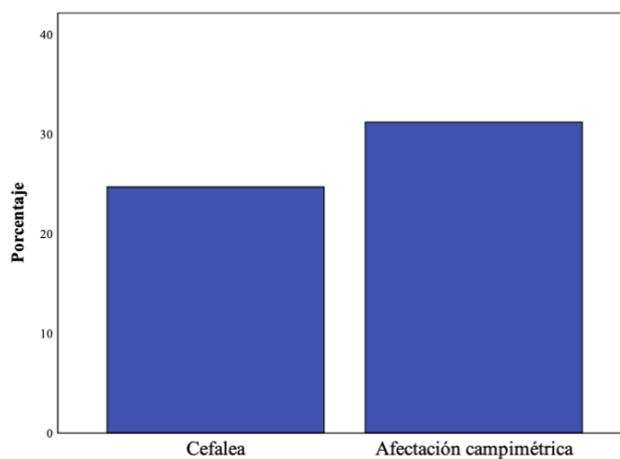


Figura 2. Alteraciones clínicas al diagnóstico.

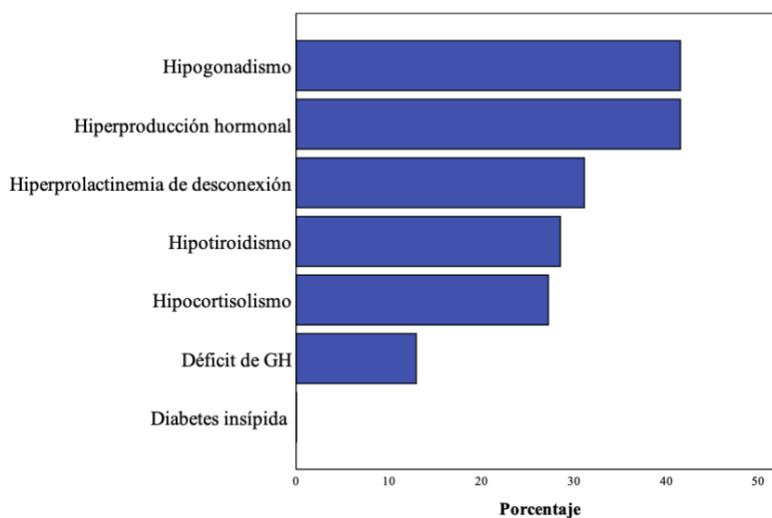


Figura 3. Alteraciones hormonales al diagnóstico.

Mediante el estudio de RM obtenemos el diámetro máximo de los adenomas hipofisarios, obteniendo una media de $20,2 \pm 9,6$ mm. En dicho estudio se evidencia un 48,1% (37/77) de extensión supraselar y un 51,9% (40/77) de extensión paraselar.

En cuanto a la clasificación por tamaño, obtenemos (*Figura 4*):

- Macroadenoma: 89,6% (69/77).

- Microadenoma: 10,4% (8/77).

Por otro lado, los distintos tipos de hiperproducción hormonal dan lugar a la siguiente distribución (*Figura 5*):

- Adenoma no funcionante: 58,4% (45/77).
- Acromegalia (GH): 23,4% (18/77).
- Síndrome de Cushing (ACTH): 7,8% (6/77).
- Prolactinoma (PRL): 5,2% (4/77).
- Mixtos: 5,2% (4/77).

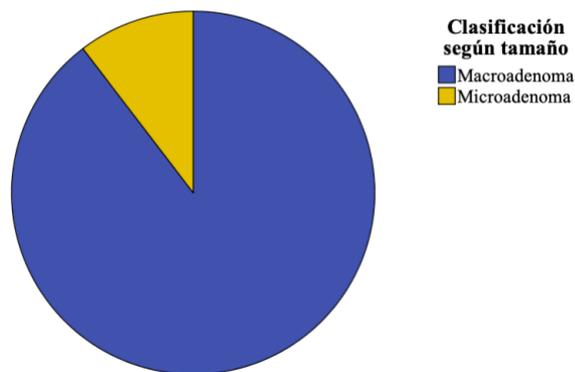


Figura 4. Clasificación de los AH según tamaño tumoral.

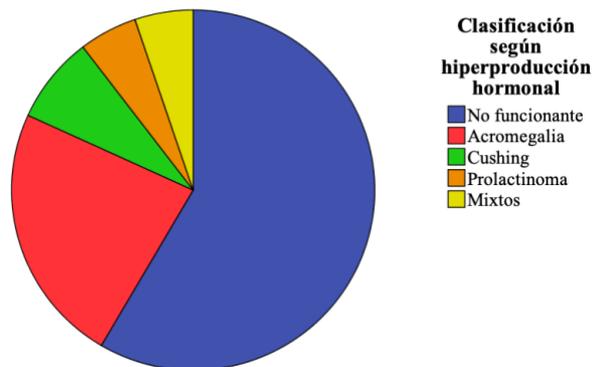


Figura 5. Clasificación de los AH según su hiperproducción hormonal.

A continuación se analizó el tamaño tumoral como potencial factor asociado a la sintomatología descrita en los pacientes, obteniendo los siguientes resultados:

- **Sintomatología compresiva.** Los adenomas mayores a 2 cm se asocian con mayores tasas de afectación campimétrica (48,6% vs. 16,7%, $p=0,003$) (*Figura 6*). El tamaño tumoral no demostró relación con la cefalea (31,4% vs. 19%, $p=0,210$).
- **Alteraciones hormonales.** Tamaños tumorales mayores a 2 cm se asocian a mayores tasas de déficit hormonal prequirúrgico (74,3% vs. 50%, $p=0,030$) (*Figura 7*). Si analizamos cada déficit hormonal por separado encontramos asociaciones

estadísticamente significativas en todos los casos excepto en la hiperprolactinemia de desconexión (Tabla 2).

	AH >2cm	AH <2cm	p
Hipocortisolismo	42,9%	14,3%	0,005
Hipotiroidismo	40%	19%	0,043
Hipogonadismo	57,1%	28,6%	0,011
Déficit de GH	22,9%	4,8%	0,019
Hiperprolactinemia de desconexión	34,3%	28,6%	0,590

Tabla 2. Déficit hormonal en función de tamaño tumoral.

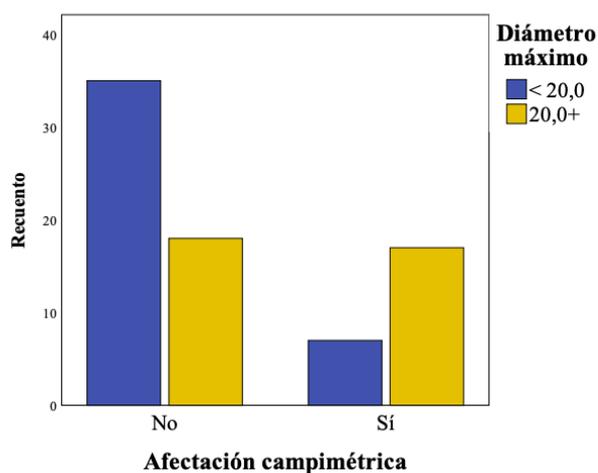


Figura 6. Alteración campimétrica en función del tamaño tumoral.

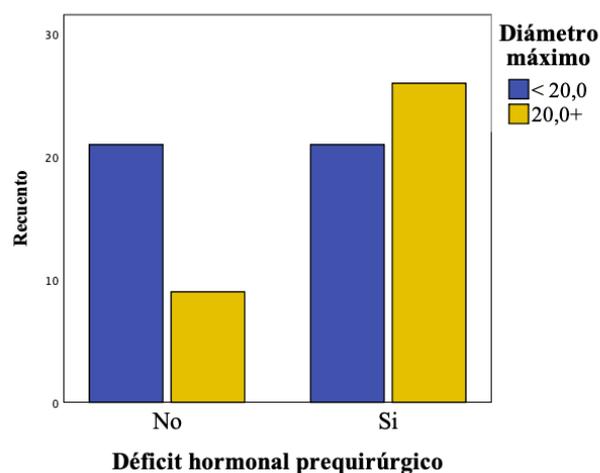


Figura 7. Déficit hormonal prequirúrgico según el tamaño tumoral.

5.2. Cirugía

La intervención se realizó por cirugía transesfenoidal endoscópica en todos los pacientes salvo 2, que se intervinieron por craneotomía pterional (2,9%). La elección de esta técnica quirúrgica fue en el primero de ellos por dificultad de acceso transnasal; y en el segundo

paciente como tratamiento de segunda línea tras fracaso de la cirugía endoscópica. Estos dos pacientes presentaron complicaciones neurológicas graves tipo afasia motora (2/2), crisis convulsivas (1/2) y hemiparesia (1/2). En cuanto a la cirugía transesfenoidal, se registraron 18 pacientes con complicaciones en el postoperatorio inmediato: 5 casos de meningitis (6,5%), 3 casos de complicaciones infecciosas de otro tipo (3,9%), 4 casos de cefalea (5,2%), 2 casos de SIADH (2,6%) y 1 caso de sangrado (1,3%) (Figura 8).

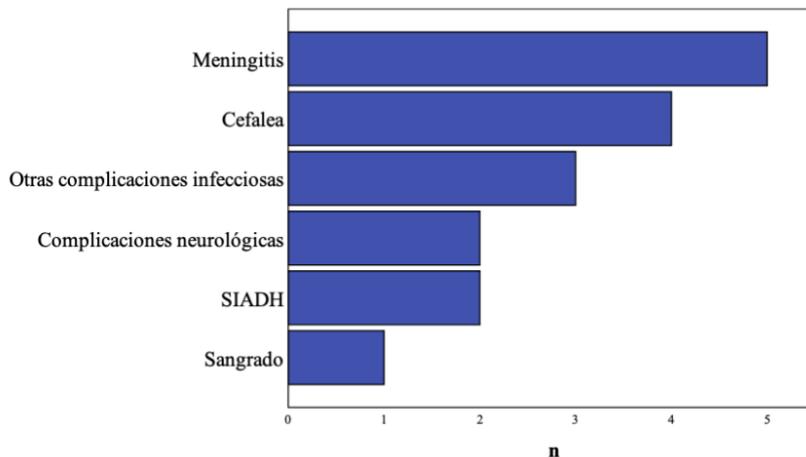


Figura 8. Complicaciones postquirúrgicas.

5.3. Análisis de la pieza tumoral

El análisis tiene lugar en el hospital de procedencia de la muestra, donde se realizó la anatomía patológica (AP) en todos los casos. El resultado microscópico fue de adenoma hipofisario en un 87% (67/77). El resto de muestras se catalogaron como AH acinar (1/77), AH atípico (1/77), AH eosinófilo (5/77), AH infiltrado citoplasmático (1/77), AH papilar (1/77) e hiperplasia hipofisaria (1/77).

Se efectuó estudio inmunohistoquímico en el 37% de los tumores (29/77), destacando una muestra que reveló IHQ-, suponiendo el 3,4% del total analizado (1/29). De las muestras con IHQ+ (n=28), obtenemos la siguiente distribución:

- Ki67 <1%: 39,3% (11/28).
- Ki67 1-3%: 46,4% (13/28).
- Ki67 >3: 14,3% (4/28).

5.4. Evolución clínica tras la cirugía

Se produjeron 4 pérdidas en el seguimiento clínico y 7 pacientes que no cumplían el periodo de un año de seguimiento, pasando a ser n=66. En cuanto al estudio radiológico, hubo 19 pérdidas (7 de ellas por temporalidad), contando con n=58 pacientes.

Un año después de la cirugía, se objetivó **remisión radiológica** en el 56,9% de los tumores (33/58). Se analizaron posibles factores asociados a la remisión radiológica:

- **Sexo:** el sexo masculino parece asociarse a menores tasas de remisión radiológica, aunque esta diferencia no resulta estadísticamente significativa (σ 46,9% vs ♀ 69,2%, $p=0,087$).
- **Edad:** agrupando los pacientes en mayores y menores de 60 años, la asociación entre la edad y la tasa de remisión radiológica se queda al borde de la significación clínica, con menores tasas de remisión en pacientes jóvenes (*Tabla 3*):

		Remisión radiológica al año	p
Edad	≥ 60 años	73,7%	0,072
	<60 años	48,7%	

Tabla 3. Remisión radiológica al año en función de la edad.

- **Síntomas compresivos:** la afectación campimétrica se asoció a menores tasas de remisión radiológica, quedando al borde de la significación clínica (38,9% vs. 65%, $p=0,063$). La presencia de cefalea al diagnóstico no mostró relación significativa con las tasa de remisión (38,5% vs. 62,2%, $p=0,128$).
- **Tamaño tumoral:** los AH mayores de 2 cm se asocian a una menor tasa de remisión radiológica: 39,3% vs. 73,3%, $p=0,009$ (*Figura 9*). Asimismo, la extensión paraselar se relaciona con una menor tasa de remisión radiológica: 37,5% vs. 80,8%, $p=0,001$ (*Figura 10*). La extensión supraselar no demostró asociación: 50% vs. 64,3%, $p=0,272$.
- **Estudio inmunohistoquímico:** como principal limitación, contamos con una escasa muestra de tumores a los que se le realizó IHQ. Analizando su potencial relación con la tasa de remisión radiológica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 4*).

		Remisión radiológica al año	p
Ki67	< 3%	57,9%	0,231
	≥ 3%	25%	

Tabla 4. Remisión radiológica al año en función al índice Ki67.

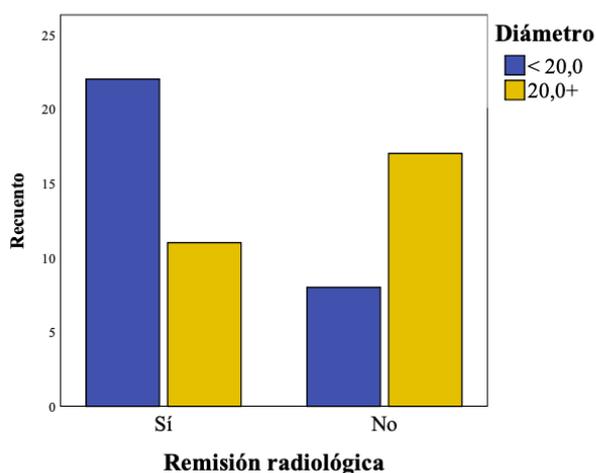


Figura 9. Remisión radiológica en función al diámetro tumoral.

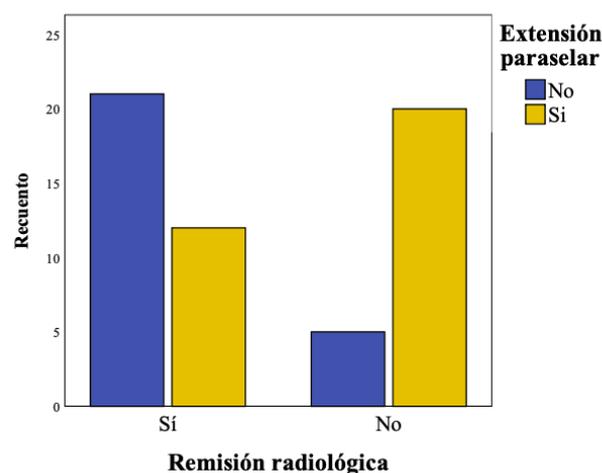


Figura 10. Remisión radiológica en función de la extensión paraselar.

Analizando ahora la **evolución bioquímica**, observamos que el 70,4% de los pacientes se consiguió controlar la hiperproducción hormonal (19/27). Respecto a las alteraciones hormonales que persistían al año de la intervención, encontramos los siguientes datos (*Figura 11*):

- Hipocortisolismo: 40% (26/65). (*En un paciente no se pudo valorar por tratamiento corticoideo crónico por proceso linfoproliferativo*).
- Hipotiroidismo: 27,3% (18/66).
- Hipogonadismo: 36,4% (23/66).
- Déficit de GH: 10,6% (7/66).
- Hiperprolactinemia de desconexión: 6,1% (4/66).
- Diabetes insípida: 7,6% (5/66).
- Hiperproducción hormonal: 12,1% (8/66).

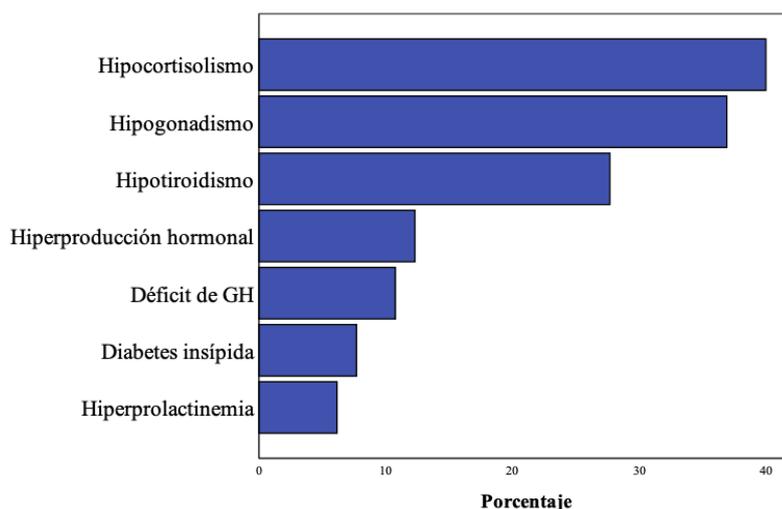


Figura 11. Déficits hormonales postquirúrgicos

Se realiza una comparativa entre los ejes deficitarios pre y postquirúrgicos, cuyos resultados se reflejan en la *Tabla 5*.

Eje afecto	Prequirúrgico	Postquirúrgico	Diferencia
Hipocortisolismo	27,3%	40%	+12,7%
Hipotiroidismo	28,6%	27,3%	-1,3%
Hipogonadismo	41,6%	36,4%	-5,2%
Déficit de GH	13%	10,6%	-2,4%
Hiperprolactinemia	31,2%	6,1%	-25,1%
Diabetes insípida	0%	7,6%	+7,6%

Tabla 5. Comparativa entre los déficits hormonales pre y postquirúrgicos. (Ejemplo: de los pacientes con AH>2cm, el 42,9% tenía hipocortisolismo, mientras que solo el 14,3% de los AH<2cm tuvieron dicha alteración hormonal).

Respecto al uso de **tratamientos adyuvantes**, la radioterapia fue necesaria en 7 pacientes, suponiendo el 10,4%. En cuanto al tratamiento farmacológico, 10 pacientes precisaron tratamiento médico tras la cirugía para tratar de controlar la hiperproducción hormonal no resuelta y/o la progresión del tumor. Las opciones terapéuticas fueron las siguientes:

- Agonista dopaminérgico (cabergolina): 5 pacientes, 6,5%.
- Análogos de somatostatina (octreotide, lanreótido, pasireotide): 4 pacientes, 5,2%.

- Cabergolina en combinación con análogo de somatostatina: 1 paciente, 1,3%.

5.6. Estudio Molecular

Los datos del estudio molecular se están analizando en el IMIBIC de Córdoba y no están completos, por lo que el propósito de esta memoria ha sido el análisis de la casuística clínica desde el inicio del proyecto REMAH en Canarias y la vehiculación de la muestra tumoral desde el quirófano hasta dicho nodo.

6. Discusión

Los pacientes con adenoma hipofisario diagnosticados en los hospitales de tercer nivel de Tenerife (HUC y HUNSC) y en el Hospital Insular de Gran Canaria han podido ser incluidos en el registro nacional REMAH, gracias nuestro trabajo, a la implicación de todos los servicios implicados en la Atención a estos pacientes (Endocrinología, Neurocirugía y Otorrinolaringología), así como a la colaboración del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC) de Córdoba, donde se realiza el estudio molecular. En nuestro registro, la mayoría de los pacientes son del HUNSC (72/77, 93.5% del total).

En esta actualización del REMAH (periodo 2019/2020), completando el registro anterior, se han incorporado 8 pacientes y se han registrado nuevos datos de algunos de los 69 pacientes intervenidos anteriormente e incluidos en la última revisión de la base REMAH-Canarias, efectuada por Ana Gil. En total, el REMAH-Canarias cuenta con 77 pacientes recabados desde el inicio del registro hasta la fecha actual, con sus respectivos registros de datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos y el envío de la correspondiente muestra tumoral al IMIBIC para su estudio molecular.

El objetivo de este TFG ha sido contribuir a la actualización de este registro y a su continuidad, recopilando todos los datos anteriormente mencionados y realizando el correcto transporte de las muestras al nodo de Córdoba. Con ello se ha conseguido:

- Un envío de las muestras optimizado. Se traduce en una mejor calidad y cantidad de los fragmentos tumorales para su estudio.
- Actualizar la base de datos, tanto del REMAH nacional como una local sobre la que se incorporaron los nuevos pacientes, y sobre la que se seguirá trabajando para permitir estudios más robustos sobre esta patología poco prevalente. Es importante

señalar que se han incorporado dos nuevas alumnas para continuar con el mantenimiento de este proyecto.

La edad media de los pacientes fue de $53,3 \pm 14$ años, con ligero predominio del sexo masculino (55,8%). Estos datos calcan los de otras series más amplias publicadas con anterioridad (25).

En nuestro estudio la mayoría de los tumores son macroadenomas (89,6%) y no funcionantes (58,4%), lo cual coincide con lo descrito en series quirúrgicas. Respecto a lo comentado en la introducción, el dato más llamativo es la escasa representación en nuestra muestra de los prolactinomas, a pesar de haberse descrito en la literatura como el AH más frecuente (4, 19). La explicación a este hecho radica en que nuestra serie solo incluye a los pacientes con AH intervenido y el prolactinoma es el único tumor hipofisario donde el tratamiento de elección es el médico (agonistas dopaminérgicos) (14), estando indicada la cirugía únicamente en los pocos casos refractarios a dicho tratamiento.

El 41,6% de los AH incluidos en nuestro registro correspondían a tumores funcionantes, siendo los más frecuentes los productores de GH (23,4%) y ACTH (7,8%). En este grupo de tumores es donde probablemente sea más importante el estudio molecular, ya que suelen expresar más receptores y disponemos de distintos fármacos para bloquear dichos receptores. Conocer qué receptores expresa cada tumor nos va a permitir efectuar una medicina personalizada, ofertando a cada paciente el fármaco más adecuado y eficaz en función de los receptores que expresan las células tumorales.

En cuanto a las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes, en nuestra serie destaca que las alteraciones campimétricas fueron la manifestación clínica más frecuente (31,2%), seguidas por la cefalea (24,7%). Este dato difiere de la mayoría de las series reportadas hasta la fecha, donde la cefalea suele mostrarse como el dato clínico inicial más prevalente.

Al analizar los déficits hormonales preoperatorios, observamos que la afectación de los ejes siguió el orden: gonadotropo > corticotropo = tirotrópico > somatotropo. Esto se contrapone a lo expuesto en la literatura, donde se señala el déficit de GH como la alteración más frecuente seguido por el hipogonadismo (4, 9).

El tamaño tumoral se relacionó con la sintomatología compresiva y con los déficits hormonales, encontrando que en aquellos adenomas mayores de 2 cm había mayores tasas de afectación campimétrica (48,6% vs 16,7%, $p=0,003$) y mayor prevalencia de déficits hormonales prequirúrgicos (74,3% vs 50%, $p=0,030$), siendo los ejes más afectados el corticotropo (42,9% vs 14,3%, $p=0,005$) y el tirotrópico (40,0% vs 19,0%, $p=0,043$). Al igual que se ha descrito en otros trabajos, la presencia de cefalea en nuestra serie no se relacionó con el tamaño tumoral (14).

El tratamiento de elección de los AH es la cirugía transesfenoidal (CTE) por un equipo neuroquirúrgico experto. Aunque en la mayoría de los casos se opta por esta técnica quirúrgica (en nuestro estudio supone el 97,1%), la vía transcraneal puede estar indicada cuando existe expansión tumoral hacia la fosa media y los senos cavernosos (9), así como una configuración desfavorable de la silla turca o como tratamiento de segunda línea tras fracaso de la cirugía endoscópica (14). Este abordaje fue necesario en dos pacientes, que se intervinieron por craneotomía pterional (2,9%). Estos dos pacientes tuvieron las únicas complicaciones neurológicas que recoge este estudio (afasia, hemiparesia y crisis convulsivas). *Mercado et al.* (9) cifran la mortalidad de la CTE en un 1%, mientras que en la vía transcraneal asciende al 6%, lo cual justifica la elección de la cirugía transesfenoidal siempre que sea posible. Es de destacar que en nuestra serie no se produjo ningún fallecimiento.

En el postoperatorio inmediato de la CTE, destaca la meningitis como complicación grave más frecuente (6,5%). En el 3,9% se registraron otras complicaciones infecciosas, principalmente infección de la herida quirúrgica. La cefalea, cuya prevalencia fue del 5,2%, remitió con analgesia en la mayoría de los casos. *Esposito et al.* (22) recoge un metaanálisis reciente donde se concluye que las complicaciones postquirúrgicas inmediatas graves de la CTE se dan en torno al 5% de los pacientes, lo cual coincide de forma aproximada con las cifras encontradas en nuestra serie. En cuanto a las complicaciones por la alteración de la neurohipófisis en el acto quirúrgico, podemos encontrar dos entidades opuestas entre sí (por defecto o exceso de secreción de ADH): la diabetes insípida (que puede ser transitoria o permanente) y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). En nuestra muestra, hubo sólo 2 casos de SIADH transitorio (2,6%), en tanto que la diabetes insípida postquirúrgica se presentó en el 7,6% de los pacientes (recordemos que no hubo ningún caso de DI prequirúrgico). Este último dato habla a favor del buen hacer y amplia experiencia de

los neurocirujanos, dado que varios estudios la señalan como una complicación postoperatoria frecuente, pudiendo suponer una forma transitoria en un 15-30% o permanente en hasta un 10% (9).

Se realizó la anatomía patológica en todos los casos, lo que demuestra que la recogida de los fragmentos tumorales remitidos para el estudio molecular fue segura y no interfirió con el cumplimiento de los estándares de buena práctica clínica habitual. En cuanto al resultado de la AP, un 87% se catalogó como adenoma hipofisario típico. Se encontró una prevalencia de un 6,5% de AH eosinófilos, clasificados de esta forma en base a sus características de tinción con hematoxilina-eosina (HE) y que se caracterizan por ser secretores de PRL y/o GH (9).

La inmunohistoquímica (determinación de índice de proliferación Ki-67) sólo se realizó en pequeña proporción de muestras (37%). Lo más frecuente fue encontrar índices Ki67 bajos, aunque en 4 de las muestras estudiadas fueron $>3\%$, lo que supone el 14,3%. Destaca uno de ellos, cuyo Ki67 fue del 5%, mostró inmunorreactividad positiva para p53 y fue catalogado en la AP como adenoma atípico. La OMS recomienda un seguimiento estrecho para este subtipo, ya que se caracterizan por ser tumores de gran tamaño que invaden estructuras vecinas y tienen una mala evolución clínica (14). Si bien el valor predictivo del índice Ki67 es controvertido (1, 9), algunos autores han encontrado una mayor recurrencia en adenomas con Ki67 alto, proponiendo como umbral índices que abarcan desde el 1,3% hasta el 2,5%, (4, 8, 21, 23). En nuestro estudio, no se encontró asociación entre los AH con Ki67 alto ($>3\%$) y la remisión del AH tras la intervención, aunque es cierto que parece atisbarse una tendencia a menor remisión radiológica en aquellos con Ki-67 $>3\%$ (25% vs 57,9%). La explicación de la ausencia de significación estadística a pesar de esta diferencia clara radica en el escaso número de pacientes en los que se efectuó la IHQ. Resulta imprescindible contar con un mayor número de muestras con estudio IHQ (n=28 en este momento) para comprobar si existe una diferencia significativa, y de ser así, establecer un punto de corte que permita un seguimiento estrecho y un posible tratamiento adyuvante precoz. Tras el análisis de estos datos con los tutores de este TFG, se ha decidido presentar los mismos a los servicios de Anatomía Patológica de los 2 hospitales de la isla en vistas a promover una mayor realización de IHQ en el estudio de los AH intervenidos, como ya está claramente protocolizado para otros tipos de tumores, en vistas a la importancia clínica que puede tener el resultado de la misma.

Los resultados de la RMN al año de la intervención revelaron una tasa de remisión tumoral del 56,9%. *Mercado et al.* (9) estima una remisión del 74% en pacientes sometidos a CTE y propone como factores asociados a la recurrencia, la presencia de extensión al seno cavernoso, la presencia de un remanente tumoral tras la cirugía y el tamaño del AH:

- En cuanto al primero, en nuestro estudio se encontró que la extensión paraselar se asocia a menores tasas de remisión radiológica (37,5% vs. 80,8%, $p=0,001$).
- Cuatro pacientes presentaron un remanente postquirúrgico, de los cuales 2 presentaron una progresión tumoral un año después.
- Un tamaño tumoral mayor de 2cm se asoció a menores tasas de remisión radiológica (39,3% vs. 73,3%, $p=0,009$), no encontrando asociación con otros factores como la edad, el sexo, ni el índice Ki67. La elevada prevalencia de macroadenomas en nuestra serie es probablemente la causa que justifica una menor prevalencia de remisión radiológica en nuestra serie respecto a la publicada por *Mercado et al.* (9).

El estudio hormonal efectuado al año de la intervención mostró que los ejes afectados después de la cirugía fueron, por orden de frecuencia: corticotropo > gonadotropo > tirotrópico > somatotropo. La mayor recuperación la obtuvo la hiperprolactinemia de desconexión, con un descenso del 25,1% respecto a cifras prequirúrgicas, como era de esperar teniendo en cuenta que la hiperproducción de prolactina es motivada por el efecto masa que ejerce el tumor sobre el tallo hipofisario. Los déficits hormonales que experimentaron recuperación fueron el hipotiroidismo (1,3%), hipogonadismo (5,2%) y el déficit de GH (2,4%). Por el contrario, las cifras de hipocortisolismo aumentaron en un 12,7% (27,3%→40%). Realizando una revisión bibliográfica, encontramos cierta controversia en cuanto a la recuperación de ejes hormonales tras la cirugía. Algunos autores afirman que puede darse la resolución de 1 o más déficits hormonales en el 15-50% de los pacientes, con un espectacular descenso de la hiperprolactinemia de desconexión en más de dos tercios de los pacientes (en nuestro estudio 31,2%→6,3%) (16). Sin embargo, también se recoge la posibilidad de déficits hormonales *de novo* en el 2-15%. *Mercado et al.* (9) plantea que el hipocortisolismo es el déficit hormonal con menos posibilidad de recuperación; recoge también diversos estudios que establecen un porcentaje de recuperación mayor que en nuestro estudio para el hipotiroidismo (12-32%) y similar para el hipogonadismo (4-11%).

En cuanto a la evolución de los adenomas funcionantes, observamos que se consiguió controlar la hiperproducción hormonal en el 65,4% de los pacientes:

- Encontramos un escaso porcentaje de curación en los prolactinomas puros (50%, 2/4), que precisaron tratamiento adyuvante con cabergolina tras la cirugía. Todos ellos presentaron un gran tamaño tumoral (macroadenomas), presentando los persistentes tamaños >2cm y uno de ellos fue clasificado como atípico en la AP. Esta mala evolución de los prolactinomas está descrita y por ello explica el uso de la cirugía como segunda línea de tratamiento. *Mehta et al.* (17) estima el control hormonal postquirúrgico en el 30% a 40% de los macroprolactinomas, y concluye que la resección exitosa de los prolactinomas se asocia con un tamaño tumoral pequeño y menores niveles de prolactina preoperatorios. Nuestros resultados sugieren que la extensión tumoral y la atipia pueden haber contribuido a la no curación. El estudio del Ki67 en estos tumores podría resultar especialmente relevante en el seguimiento de prolactinomas agresivos que tienden a la recidiva postquirúrgica. El proyecto REMAH permitirá disponer de un mayor número de pacientes con esta afección, con un seguimiento controlado y la posibilidad de acceder a un estudio molecular completo, con análisis de expresión de receptores y marcadores de proliferación que conduzcan a conclusiones relevantes en cuanto a la práctica de una medicina personalizada.
- Se intervinieron un total de 18 acromegalias, de las cuales disponemos de control anual de 15 de ellas. Observamos que en el HUC fue necesario tratamiento adyuvante en 4/5 pacientes intervenidos, precisando análogos de somatostatina en monoterapia y terapia combinada con pegvisomant. En contraposición, solo 1 de los GHomas puros (1/10) y ninguno de los AH mixtos secretores de GH precisaron tratamiento adyuvante, ya que el resto se resolvió únicamente con cirugía. Estos resultados dejan entrever el posible efecto beneficioso de un equipo quirúrgico con mayor experiencia, teniendo en cuenta que se trata de una técnica quirúrgica compleja, objetivándose mejores resultados en los hospitales donde se realiza un mayor número de cirugías hipofisarias. Cabe destacar que en aquellos pacientes en los que se utilizó tratamiento farmacológico adyuvante tras la cirugía, se logró un adecuado control clínico, por lo que pese a que la intervención no fue curativa sirvió para disminuir la carga tumoral (*técnica debulking*) y permitir el control posterior de la enfermedad con fármacos.

En cuanto al tratamiento adyuvante en la recidiva tumoral, 7 pacientes precisaron RT (10,4%). De ellos, 4 pacientes presentaban AHNF, 2 acromegalia y 1 AHF mixto (ACTH-PRL). La RT resulta de gran utilidad en el caso de remanente tumoral postquirúrgico y

recurrencia tras procedimientos quirúrgicos repetidos (14, 22). La RT adyuvante también se puede utilizar en tumores agresivos que invaden estructuras paraselares, presentan alta actividad proliferativa histológica y Ki67 elevado. *Drummond et al.* (8) recoge un reciente estudio que sugiere una menor tasa de control tumoral tras la RT en adenomas corticotropos silentes (SCA) en comparación a otros AHNF, por lo que podría considerarse el uso de dosis más elevadas en su tratamiento. Conocer el perfil molecular e inmunohistoquímico de estos tumores podría aportar ventajas en la elección de tratamientos adyuvantes precoces que reduzcan la tasa de recidiva en aquellos más agresivos.

En lo relativo a los síndromes hereditarios, se estima que el 2,7% de los AH se deben a un MEN1(24). En nuestro estudio, solo hay un paciente con un síndrome hereditario causante del adenoma hipofisario (concretamente se trata de un paciente con una neoplasia endocrina múltiple tipo 1, que presentaba un microadenoma secretor de GH sin datos de recidiva desde 2013). En torno a un 40% de los pacientes con dicha afección hereditaria desarrollan adenomas hipofisarios, de los cuales la mayoría serán AHF (9). *A.F Daly et al.* (24) describe un claro predominio de prolactinomas, que tienden a presentar un mayor tamaño (macroadenomas) y agresividad que en los casos esporádicos, además de una escasa respuesta a los agonistas dopaminérgicos. Mantener activo el REMAH a nivel nacional permitirá disponer de datos de un gran número de casos de AH asociados a síndromes hereditarios, lo que permitirá demostrar evidencia en entidades infrecuentes en nuestro medio.

7. Conclusiones

1. Hemos alcanzado los **objetivos** que nos planteamos al comenzar nuestro TFG:
 - a. Comenzar nuestro camino en la investigación clínica básica.
 - b. Recopilar y analizar los datos de los pacientes con AH intervenidos en Tenerife, e incluirlos en la base REMAH.

2. En relación con los pacientes intervenidos en nuestra región, del análisis estadístico efectuado extraemos como principales conclusiones:
 - a. La gran mayoría de AH intervenidos son macroadenomas no funcionantes.
 - b. La manifestación clínica inicial principal es la alteración campimétrica.

- c. Los déficits hormonales prequirúrgicos más prevalentes previamente a la cirugía son los de gonadotropinas y ACTH.
- d. El tamaño tumoral se relaciona con la sintomatología compresiva y con los déficits hormonales.
- e. En la práctica totalidad de los pacientes intervenidos se ha efectuado cirugía transesfenoidal (que es la de elección siempre que sea factible).
- f. La incidencia de complicaciones postquirúrgicas es similar a otras series publicadas.
- g. Hay remisión radiológica al año en casi el 60% de los pacientes intervenidos.
- h. Los factores clínicos predictores de recurrencia tumoral fueron el tamaño >2cm y la extensión paraselar.
- i. La IHQ (índice de proliferación Ki-67>3%) parece relacionarse con peor respuesta clínica, aunque la asociación no es estadísticamente significativa y son precisos estudios adicionales.

Mantener activo el proyecto REMAH-Canarias permitirá disponer de un mayor número de pacientes y compartir dicha información clínica a nivel nacional, lo que aportará mayor evidencia a nuestra práctica clínica. La posibilidad de acceder a un estudio molecular completo nos conducirá a conclusiones relevantes en cuanto a la práctica de una medicina personalizada.

8. ¿Qué he aprendido con el TFG?

- Hemos aprendido la importancia de una adecuada colaboración de todos los profesionales implicados (abordaje multidisciplinar) en la atención de un paciente con patología compleja (como los AH) en vistas a lograr buenos resultados clínicos. Si partíamos de la premisa de que el trabajo en equipo es importante en la práctica médica, tras la realización de este trabajo nos reafirmamos en ello, no solo en el día a día en el ámbito laboral, sino también en la investigación clínica. La labor de cada uno de los profesionales es esencial para conseguir un objetivo común y así lograr nuevos avances diagnósticos y terapéuticos.
- Hemos desarrollado habilidades prácticas en investigación clínica. Hemos caído en la importancia de colaborar en proyectos de investigación: sin investigación básica, no podemos aportar nuevas soluciones diagnósticas a nuestros pacientes. Gracias a la

realización de este TFG hemos podido adquirir no solo conocimientos teóricos, sino habilidades y aptitudes prácticas necesarias en el quehacer del médico, que nos servirán en un futuro próximo para desarrollar nuestro trabajo de forma óptima.

- Hemos desarrollado nuevas habilidades de comunicación. Consideramos que en el día a día de todo médico clínico, la comunicación eficaz debe ser un pilar básico. Como parte de nuestro trabajo de fin de grado, hemos podido interactuar con todos los profesionales sanitarios implicados en el manejo de los AH. Esa interacción ha sido enriquecedora y nos va a facilitar en un futuro inminente nuestra relación con los pacientes y con los compañeros profesionales sanitarios.

Nos sentimos enormemente satisfechas de poder contribuir activamente en un estudio nacional como es el REMAH, y conocer de primera mano cómo se articula. Es preciso que en base a registros de este estilo se elaboren estudios robustos que permitan conocer mejor patologías no tan prevalentes. Esto es gracias a la implicación de numerosos profesionales distribuidos por todo el ámbito nacional.

Por lo tanto, concluimos que nuestro Trabajo de Fin de Grado ha supuesto una experiencia enriquecedora, motivacional y de aprendizaje, tanto personal como profesional.

9. Bibliografía

- (1) Luque R, 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.* 2016; 63(6): 274-84.
- (2) Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML et al. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004; 101: 613-9.
- (3) Aller J, Campderá M, Palacios N. Manejo de los tumores hipofisarios agresivos. En: *Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN.* ISBN: 978-84-606-8570-8. Madrid, 2015.
- (4) Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez J, Cordido F et al. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective study over the last four decades (1977–2015). *Eur J Intern Med.* 2017; 41: 62-7.
- (5) Russ S, Shafiq I. Pituitary Adenoma. [Updated 2020 Feb 4]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/>
- (6) Gil Villalba, A. Análisis Clínico a los 4 años del Registro Molecular de Adenomas Hipofisarios (REMAH) en Canarias. [Trabajo de Fin de Grado] Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. 2019.
- (7) Lucas Morante T. Adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes. Acromegalia. Prolactinoma (p: 7-17). En: *Endocrinología Práctica (segunda edición).* Editorial Díaz de Santos. ISBN: 978-84-7978-930-5. Madrid, 2009.
- (8) Drummond JB, Ribeiro-Oliveira A, Santana Soares B. Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Endotext.org (Internet).* 2018.
- (9) Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr. Aug-Sep 2017;64(7):384-95.*
- (10) Batista R, Trarbach E, Marques M, Cescato V, da Silva G, Herkenhoff C, Cunha-Neto M, Musolino N. Nonfunctioning pituitary adenoma recurrence and its relationship with sex, size, and hormonal immunohistochemical profile. *World Neurosurg.* 2018; 120: e241-e246.
- (11) Sanchez-Tejada L, Sanchez-Ortiga R, Lamas C, Camara R, Riesgo P, Fajardo C, Aranda FI, Pico A. Contribution of molecular analysis to the typification of the non-functioning pituitary adenomas. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0180039.
- (12) Pazos Toral F. Incidentaloma hipofisario y silla turca vacía. En: *Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN.* ISBN 978-84-606-8570-8. Madrid, 2015.

- (13) Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *American family physician*. 2013; 88(5): 319-27.
- (14) Rojas D. Manejo de los Tumores de Hipófisis. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017; 28(3): 409-19.
- (15) Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Català M et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53(1): 13-8.
- (16) Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *Jama*. 2017; 317(5): 516-24.
- (17) Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol*. 2017; 19(6): 762-73.
- (18) Rai U, Thrimawithana T, Valery C, Young S. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: current view and potential applications. *Pharmacol Ther*. 2015; 152: 98-110.
- (19) Ibáñez-Costa A, Gahete M, Rivero-Cortés E, Castaño J et al. In1- ghrelin splicing variant is overexpressed in pituitary adenomas and increases their aggressive features. *Scientific Reports*. 2015; 5: 8714.
- (20) Yang Q, Li X. Molecular network basis of invasive pituitary adenoma: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 7.
- (21) Hasanov R, Aydoğan B, Kiremitçi S, Erden E, Güllü S. The prognostic roles of the Ki-67 proliferation index, p53 expression, mitotic index and radiological tumor invasion in pituitary adenomas. *Endocr Pathol*. 2019; 30(1): 49-55.
- (22) Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G.. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019; 22(4): 422-34.
- (23) Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte ET.. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol*. 2008; 39(5): 758-66.
- (24) Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;23(5):543-54.
- (25) Tortosa F, Webb SM. Adenomas hipofisarios atípicos: experiencia de 10 años en un centro de referencia de Portugal. *Neurol*. 2016; 31(2): 97-105.

10. Aceptación del tutor

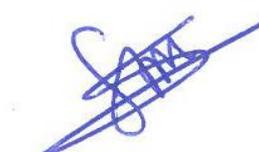
Trabajo Fin de Grado Conformidad para la presentación de la memoria y defensa

La Dra. Judith López Fernández y el Dr. José Gregorio Oliva García, tutores del trabajo realizado por las alumnas Tania Cañizares Mena y Paula Moreno Martín con el título “Actualización del análisis clínico y vehiculación para estudio molecular de adenomas hipofisarios de Canarias (base REMAH)”, damos nuestra aprobación para la presentación de la memoria y a su defensa como Trabajo Fin de Grado.

La Laguna, 12 de junio de 2020



Firmado: Dra. Judith López Fernández



Firmado: Dr. José Gregorio Oliva García