

## “Qué hay de nuevo...”

Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*.

2022 Mar;33(1):6-26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35291028.

Silvina Figurelli

Médica Patóloga. Neuropatología Hospital General “Juan Fernández”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Hace varios años los expertos del tema propusieron un cambio en la denominación de los tumores de la adenohipofisis denominados hasta la última clasificación como Adenomas.<sup>1</sup> La clasificación 2022 tiene el valor de cerrar un periodo de cambios y avances que reformularon el modelo de enfermedad. La necesidad histórica de agrupar y clasificar tumores nos sirvió para denominar *adenoma* a un tumor con capacidad infiltrativa. A partir de la nueva clasificación WHO 2022 los llamaremos Tumores Pituitarios Neuroendocrinos (PitNET).

Los PitNET representan el 15 % de los tumores de SNC. La mayoría son esporádicos, de lento crecimiento y afectan a la población adulta pudiendo tener o no manifestación clínica endocrina. Es necesario detectar y predecir cuáles se comportarán con alto riesgo: prolactinomas en hombres, subtipos específicos y también detectar casos genético-familiares. En base al tamaño tumoral, los corticotropos de granulado denso o lactotropos de granulado disperso suelen presentarse como picroadenomas o microadenomas lo cual plantea un desafío al abordaje quirúrgico. Es crucial la representatividad de la muestra de tejido y el control intraoperatorio depende del protocolo del equipo de trabajo de cada centro quirúrgico.

En los inicios, la clasificación se basaba en la afinidad tintorial de las células. Desde 1980 se incorpora la microscopía electrónica y sus detalladas descripciones sobre gránulos neuroendócrinos y organelas del citoplasma. En 1996 la inmunohistoquímica (IHQ) revoluciona y sienta las bases de la clasificación actual. En 2000 se suman los factores de transcripción (FT) como integración de la organogénesis, delineando familias de diferenciación. La clasificación 2017 apoya el pronóstico basado en la citodiferenciación y expresa la búsqueda del perfeccionamiento de la cinética celular como sucede en otros tumores neuroendócrinos. Hoy se expone en primera columna a los FT: PIT1, TPit, SF1, sumando Receptor de Estrógeno y GATA-3. Los FT se expresan en el núcleo de la célula tumoral y su positividad marca el linaje. Apoyan y complementan la citodiferenciación que ya conocemos con el estudio microscópico de rutina que incluye hematoxilina

eosina, técnica de PAS, Citoqueratinas y hormonas hipofisarias que tiñen el citoplasma celular.

El criterio de malignidad es otro punto en cuestión que incluye el aspecto proliferativo del tumor (mitosis/índice de proliferación Ki-67), su potencial genético maligno (p53) y, por último, su capacidad de generar metástasis craneoespinales.

Siguiendo el desarrollo, nos detenemos en aspectos puntuales:

- Acromegalia: el caso típico con exceso de hormona de crecimiento corresponde a PitNET somatotropos de granulado denso, a diferencia del somatotropo de granulado disperso que se asocia a mayor agresividad. Otros tumores mixtos que se asocian a acromegalia son mamosomatropos, células madre y bicelulares. El factor de transcripción que marca este linaje es el Pit1. En algunos casos el somatotropo puede asociarse a gangliocitoma. La hiperplasia que conlleva al exceso de hormona funcionante requiere histológicamente de presencia de trama de Reticulo.
- Hiperprolactinemia: el caso típico corresponde al lactotropo de granulado disperso, pero existen otros subtipos como el de granulado denso y nuevamente mencionaremos mamosomatotropo, células madre y bicelulares. El factor de transcripción que marca este linaje es el Pit1.
- Exceso de TSH: los tirotropinomas son infrecuentes y pertenecen a la familia Pit1. El anteriormente denominado *Adenoma Silente tipo 3* ahora se llamará Pit1 indiferenciado.
- Cushing: el caso típico corresponde al subtipo granulado denso o antes llamado tipo I; el subtipo granulado disperso o tipo II generalmente se presenta como macroadenoma de comportamiento agresivo sin manifestación clínica elocuentemente.
- Gonadotropos: son PitNET positivos con  $\beta$ FSH y  $\beta$ LH y pertenecen a la familia SF1, cuyo marcador de utilidad en los laboratorios es el GATA-3.
- No funcionantes: diferenciaremos los negativos para hormonas de aquellos negativos para FT, en cuyo caso

se llamarán PitNET nulos.

- Mutaciones germinales: es importante pesquisar pacientes con subtipos de tumores que se asocian a Neoplasia Endócrina Múltiple, AIP y Síndrome de Lynch. Para finalizar, mencionaremos los tumores No neuroendocrinos.
- Blastoma de pituitario: relacionado con exceso de ACTH y mutación germinal DICER1.
- Tumores de lóbulo posterior: generalmente bien delimitados como tumor de células granulares S-100 positivo, oncocitoma de células fusiformes TTF1 positivo; pituitocomas y tumores neurales del tallo hipofisario.
- Tumores neuronales selares: la presencia de prolifera-

ciones neuronales en distintos estadios de diferenciación marca la división categórica artificial entre células neuronales y célula neuroendócrina en esa región anatómica.

### Conclusión

Los PitNET se clasifican en base a las técnicas de inmunohistoquímica ofreciendo valor predictivo.

Esta visión general resume los avances de los últimos 20 años y resalta los puntos más específicos de la clasificación 2022 a manera de preguntas y respuestas que nos ayuda a comprender la superposición de términos y denominaciones que utilizamos en la práctica diaria multidisciplinaria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Asa, S. L., Casar-Borota, O., Chanson, P., Delgrange, E., Earls, P., Ezzat, S., Korbonits, M. (2017). From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocrine-Related Cancer*, 24(4), C5-C8.
2. Kovacs, K., Horvath, E., & Ezrin, C. (1977). Pituitary adenomas. *Pathology annual*, 12, 341-382.
3. Asa SL, Ezzat S: Pituitary: 1999 May;1(3-4):159-68. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation.
4. Kovacs, K., Horvath, E., & Vidal, S. (2001). Classification of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*, 54(2), 121-127.
5. DeLellis, Ronald A., ed. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Vol. 8. IARC, 2004. Asa SL: Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1231-1240 año 2008.
6. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocr* 2007, 156: 203-216.
7. Horvath E, Kovacs K, Smyth Ultrastruct Pathl. 2005 Nv-Dec; 29 (6): 511-24. Silent adenoma subtype 3 of the pituitary--immunohistochemical and ultrastructural classification: a review of 29 cases.
8. Jastania, R. A., Alsaad, K. O., Al-Shraim, M., Kovacs, K., & Asa, S. L. (2005). Double adenomas of the pituitary: transcription factors Pit-1, T-pit, and SF-1 identify cytotogenesis and differentiation. *Endocrine pathology*, 16(3), 187-194.
9. Raverot, G., Jouanneau, E., & Trouillas, J. (2014). Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *European Journal of Endocrinology*, EJE-13.
10. Lopes, M. Beatriz S. "The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary." *Acta neuropathologica* 134.4 (2017): 521-535.