



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA



***Adenoamele hipofizare :***  
***Varietăți morfologice și geografice.***  
***Studiu comparativ R. Moldova/România.***



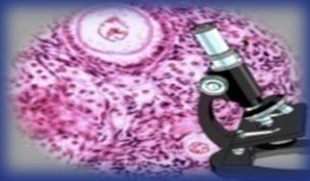
Eugen Melnic

*Catedra Morfopatologie*



# Adenoamele hipofizare

- Tumorile glandei hipofizare și a regiunii selare reprezintă aproximativ 10 – 15% din tumorile cerebrale. Numeroase tipuri de tumori pot implica regiunea selară, reflectând anatomia sa complexă.
- Cele mai frecvent întâlnite tumori sunt adenoamele hipofizare, tumori epiteliale benigne derivate din celulele adenohipofizei.
- De fapt, adenoamele hipofizare reprezintă a treia entitate tumorală în practica neurochirurgicală, fiind devansate doar de gliome și meningioame.
- Adenoamele hipofizare reprezintă aproximativ 75 % din leziunile selare, afectează predominant femeile între decadele a treia și a șasea, cu toate acestea, nici un grup de vârstă nu este cruțat.
- Adenoamele sunt mai puțin frecvente la copii și adolescenți, dar majoritatea dintre aceste tumori dezvoltate în copilărie sunt clinic funcționale și pot fi mult mai agresive.



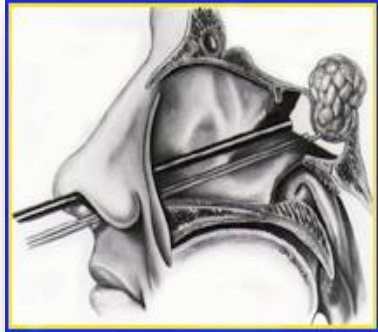
# Adenoamele hipofizare

- De la epidemiologie la aspectele lor moleculare, adenoamele hipofizare reprezintă un spectru larg de tulburări care pot fi analizate și clasificate în funcție de **secreția hormonală, aspectele clinice și tratamentul**, ținând cont însă și de aspectele **histopatologice** și de **microscopie electronică**.
- Datorită metodelor moderne de studiu celular (imunohistochimie, microscopie electronică, hibridizare in-situ), **nu mai este folosită vechea clasificare tinctorială a adenoamelor**, aceasta fiind lipsită de informații privind secreția hormonală și activitatea biologică a celulelor tumorale.
- O bună parte din aceste tumori sunt **“silenzioase”**, subclinice, nefiind operate niciodată de neurochirurg, de aceea este foarte important să diferențiem **incidentalomele**, care nu necesită tratament, de adenoamele hipofizare, care implică un diagnostic corect și o atitudine terapeutică, fie ea farmacologică, radioterapeutică sau chirurgicală.
- **Incidental** - la persoanele autopsiate - 10-15 % din cazuri.

**In ciuda faptului ca adenomele sunt niște entități patologice benigne, ele pot deveni severe, chiar amenințătoare de viață, prin invazie locală și compresiune sau prin complicații metabolice și cardiovasculare.**



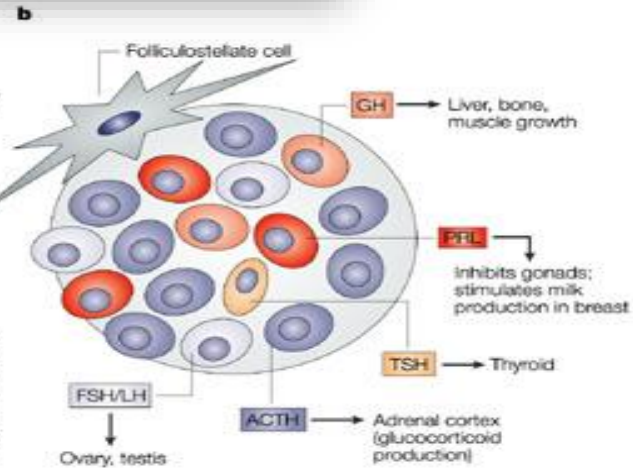
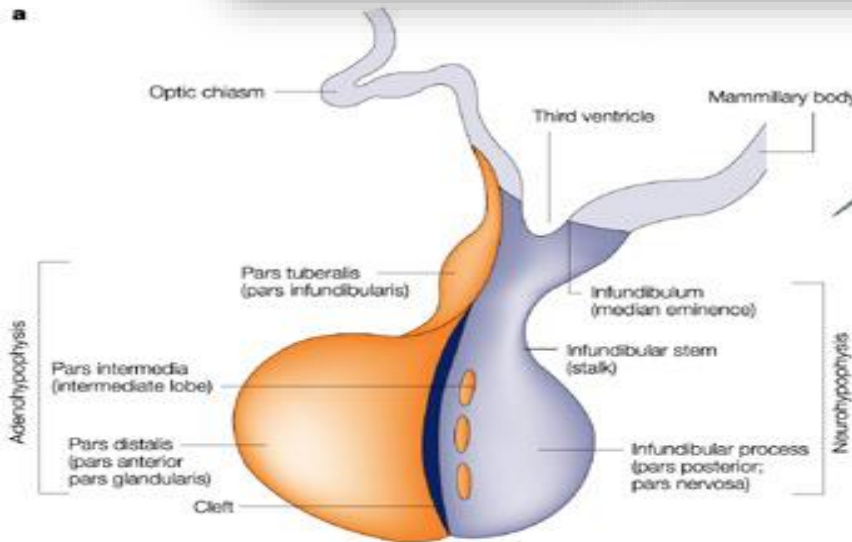
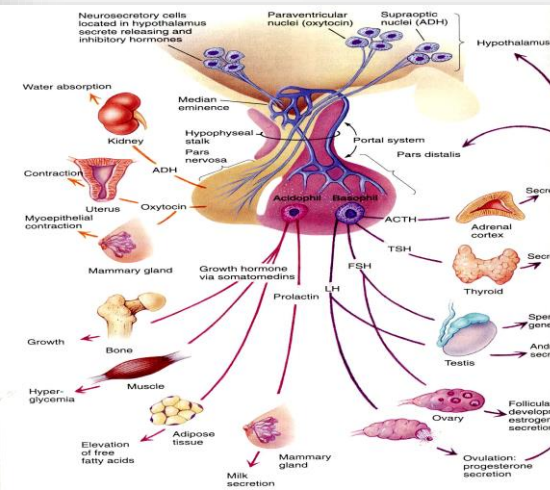
# Adenoamele hipofizare



- Una din cele mai frecvente tumori intracraniene
- Cea mai comună tumoare de la nivelul regiunii selare
- Comportament clinic neobișnuit
- Heterogenitatea adenoamelor hipofizare- componentă genetică
- Profil hormonal polimorf

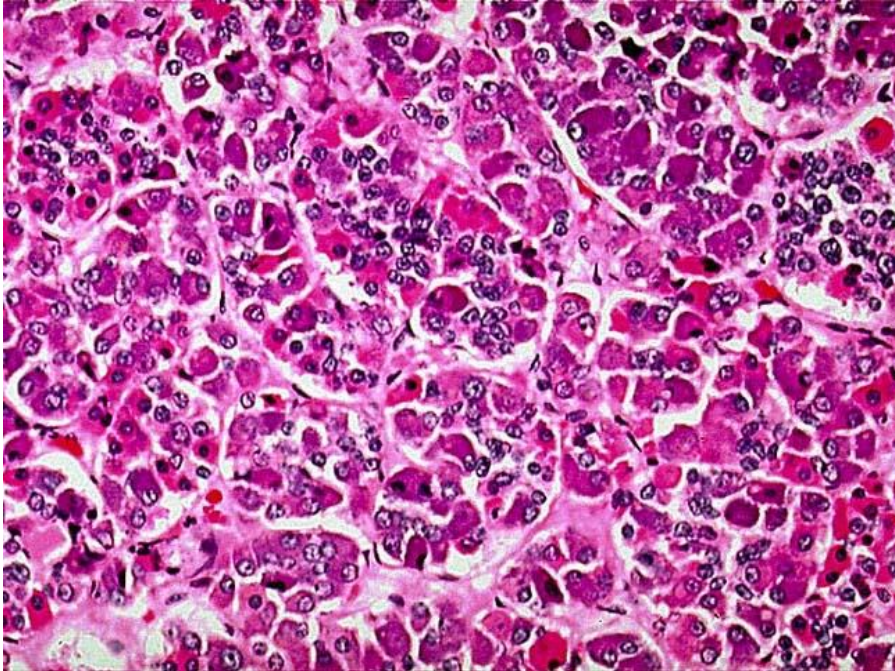
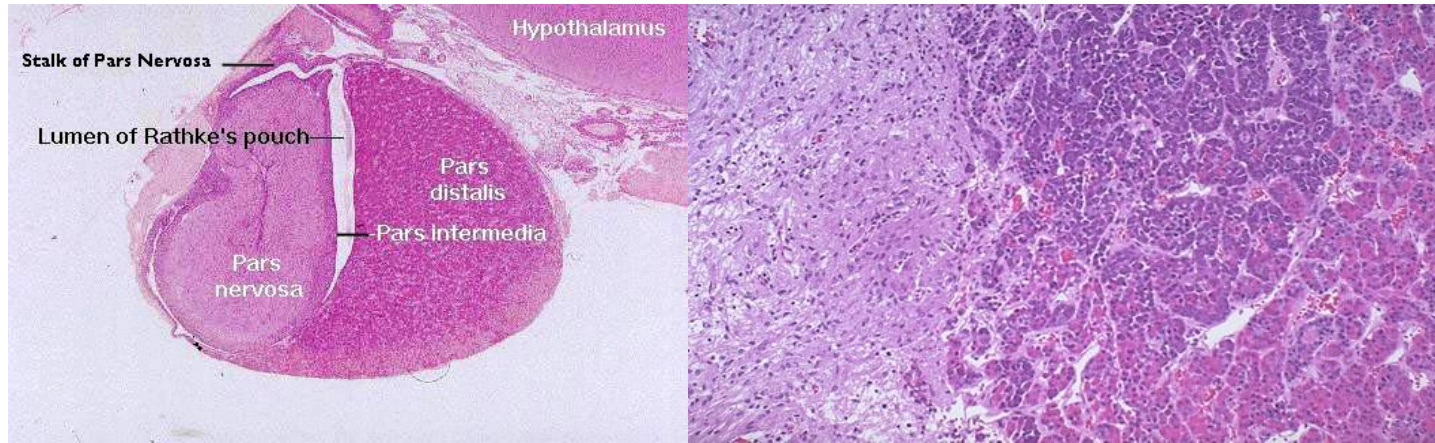


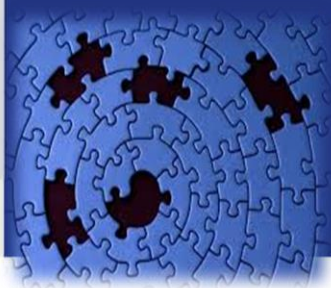
# Hipofiza





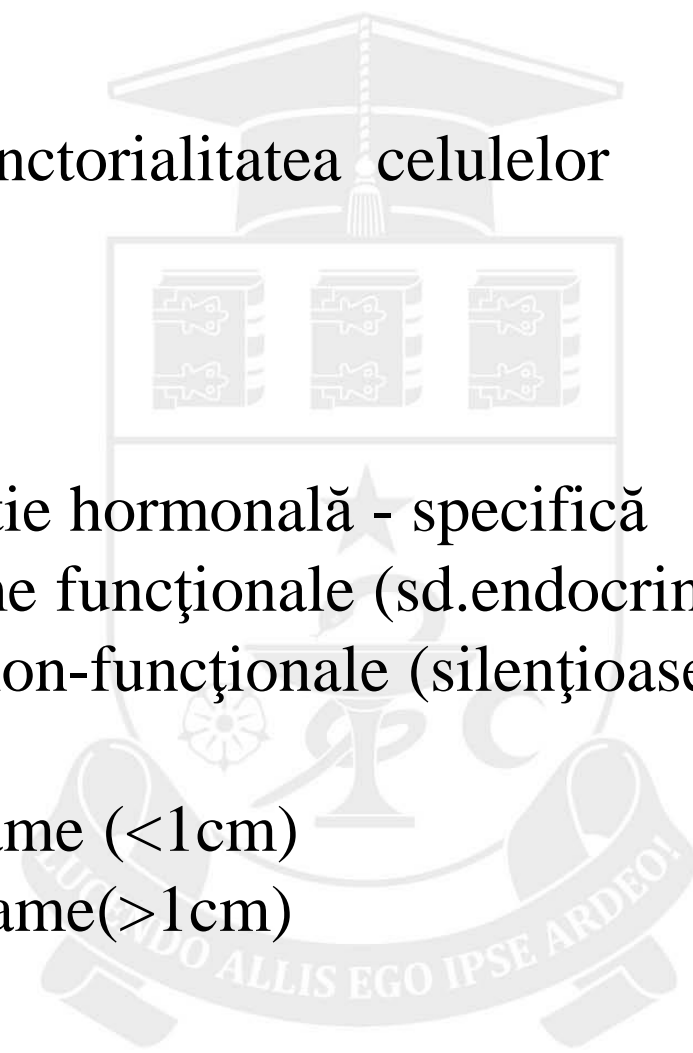
# Hipofiza





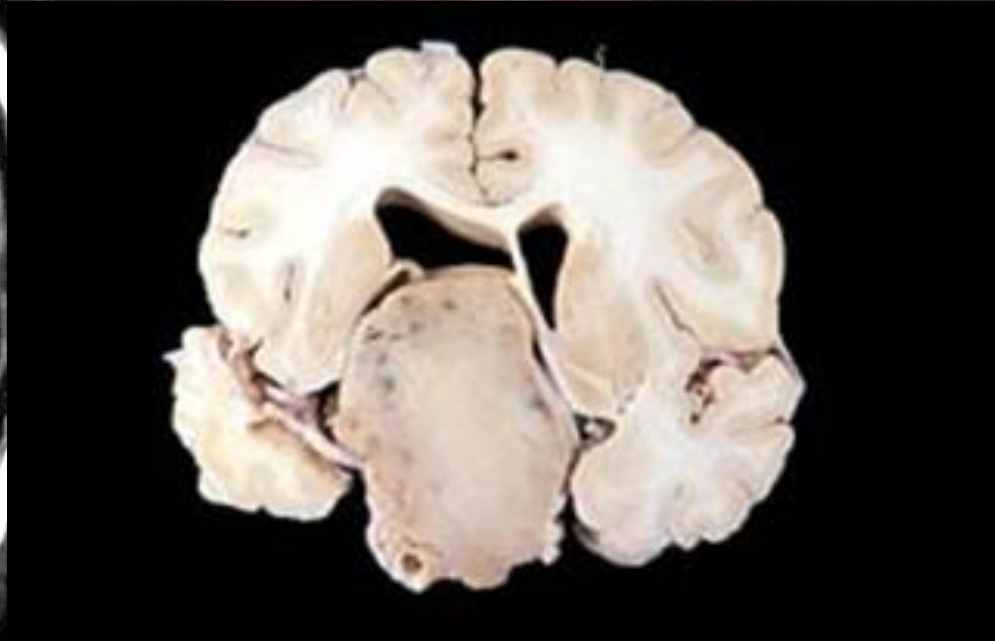
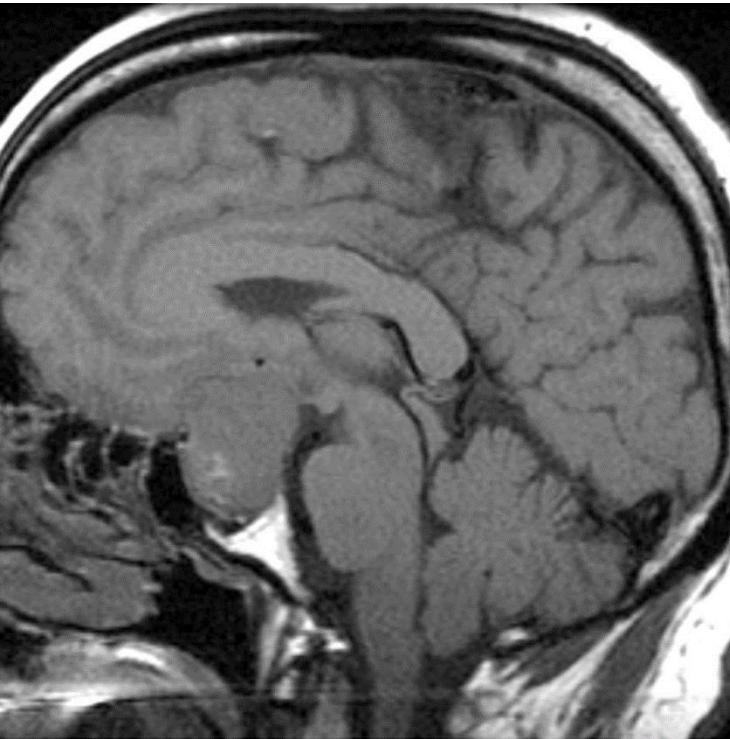
# Adenoamele hipofizare

- Clasificare
  - *Histopatologică*– tinctorialitatea celulelor tumorale
    - acidofile
    - bazofile
    - cromofobe
  - *IHC*- tipul de secreție hormonală - specifică
  - *Clinică* : ->adenoame funcționale (sd.endocrin +)
    - >adenoame non-funcționale ( silențioase)
  - *Dimensiune* :
    - microadenoame (<1cm)
    - macroadenoame(>1cm)





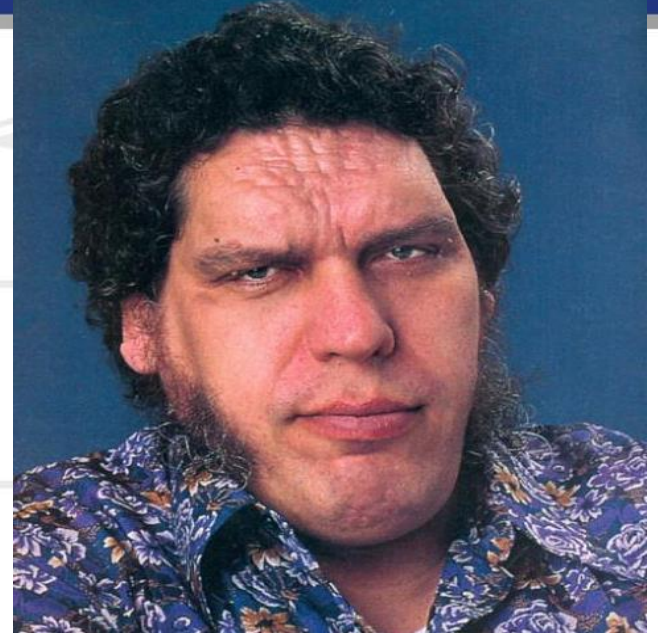
# Adenoamele hipofizare







# Adenoamele hipofizare





# Adenoamele hipofizare

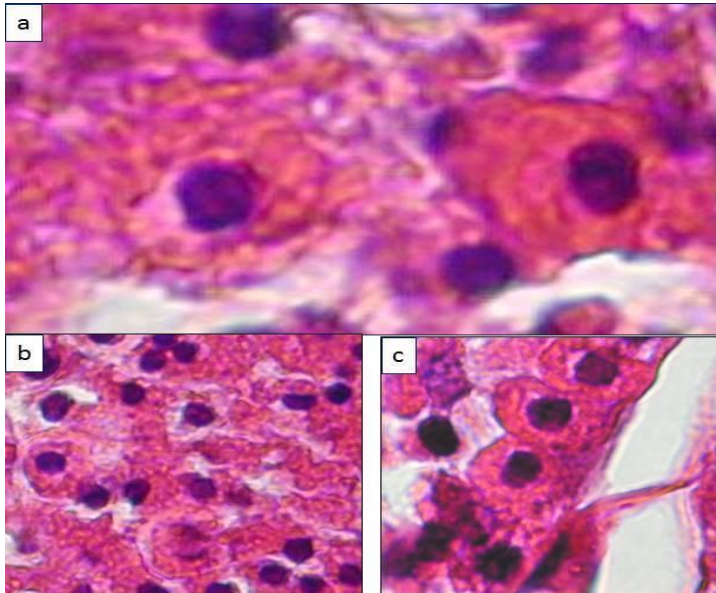
## *Heterogenitatea*

- Morfologică
- Profilului hormonal
- Geografică

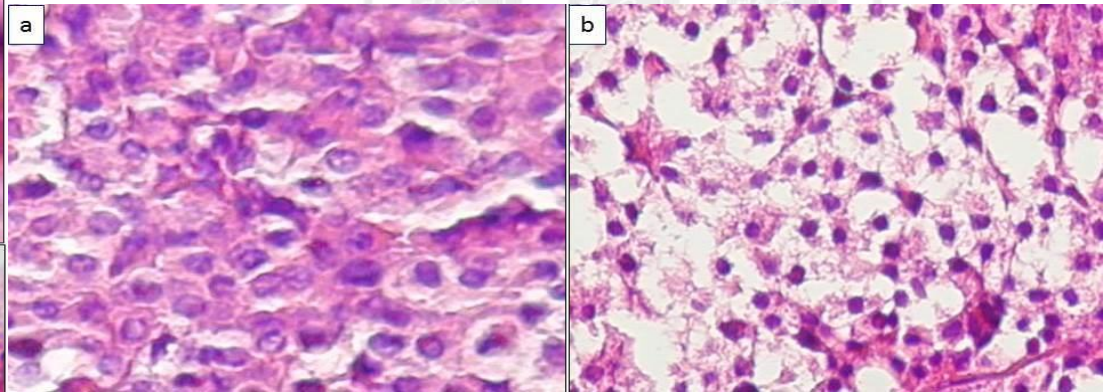


# Clasificarea morfologică a adenoamelor hipofizare

- Tinctorialitatea celulară



Acidofile

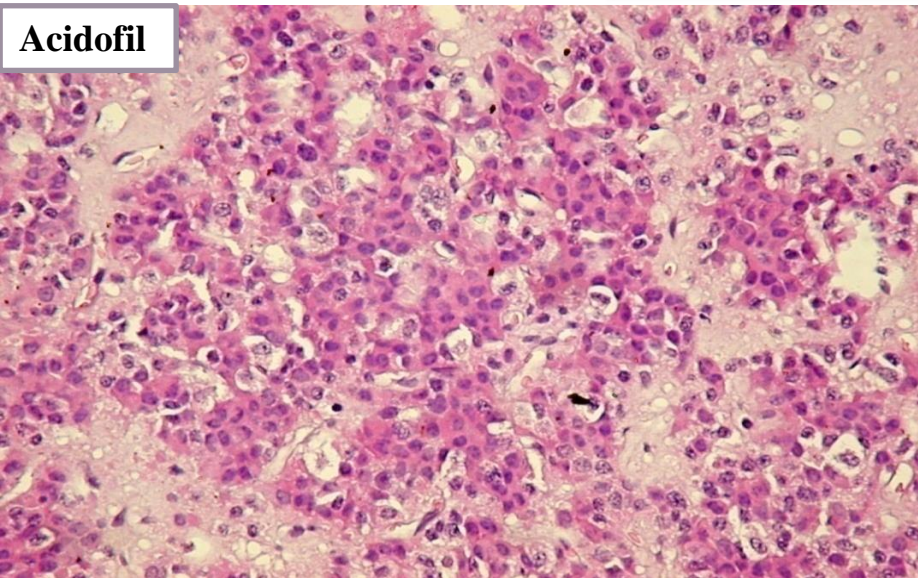


Bazofile

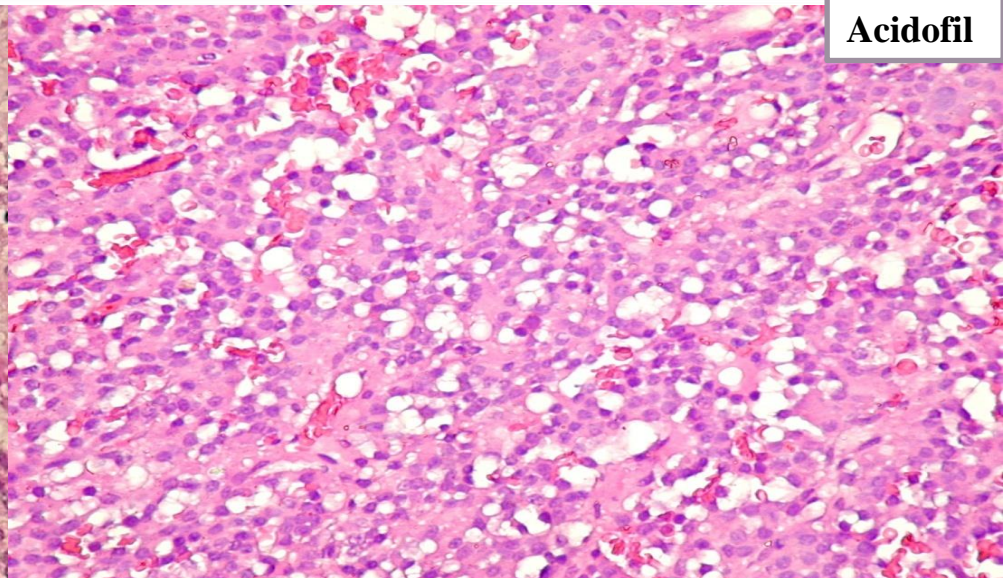
Cromfobe



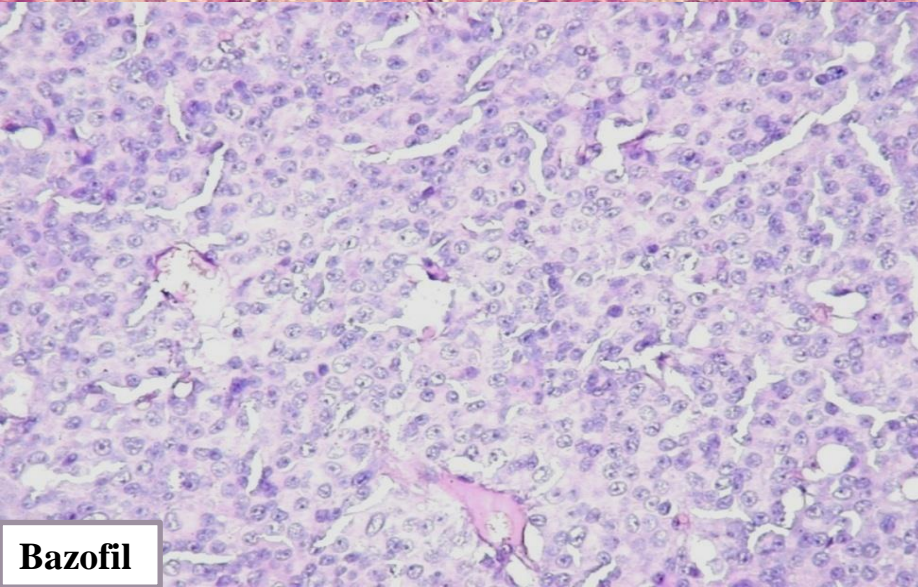
# Clasificarea morfologică a adenoamelor hipofizare



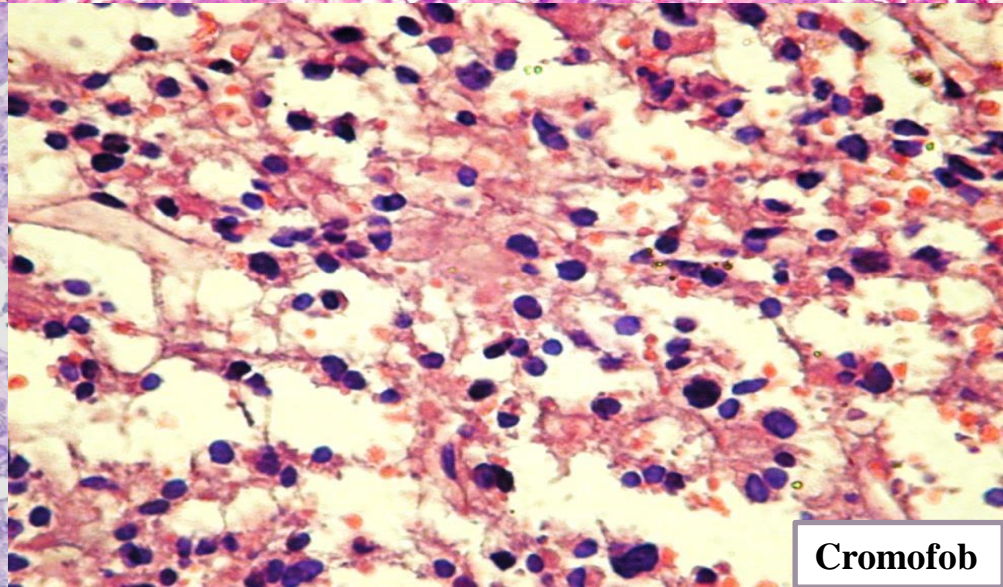
**Acidofil**



**Acidofil**



**Bazofil**

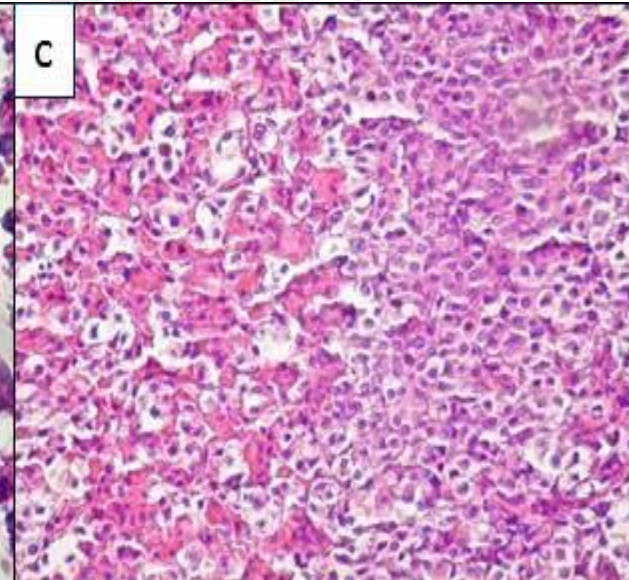
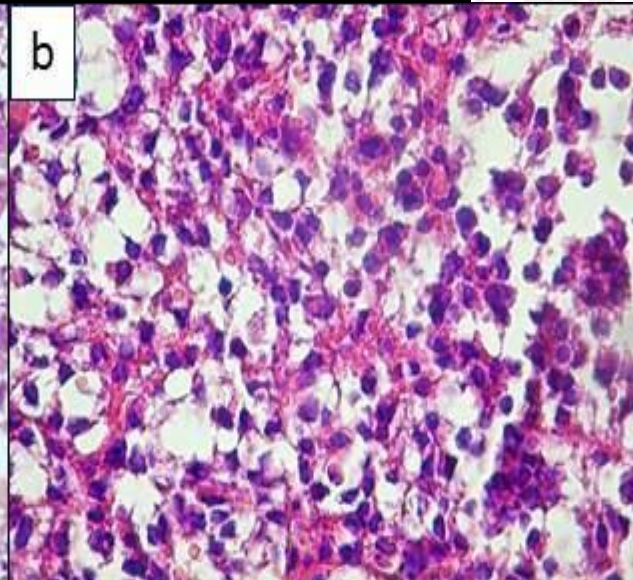
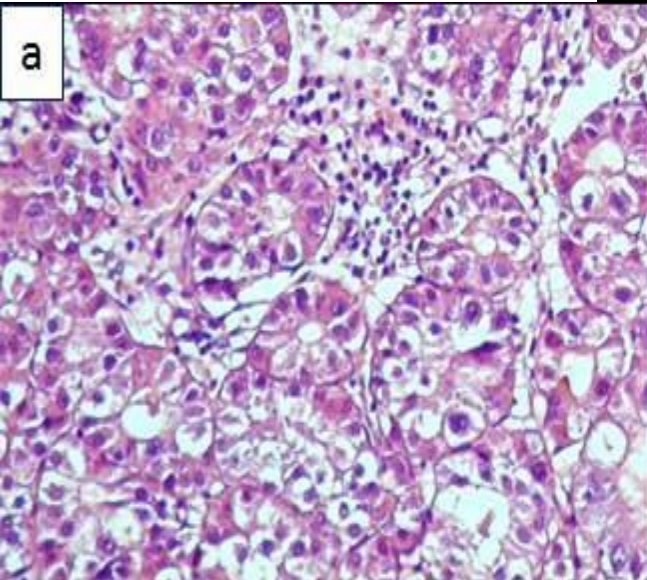
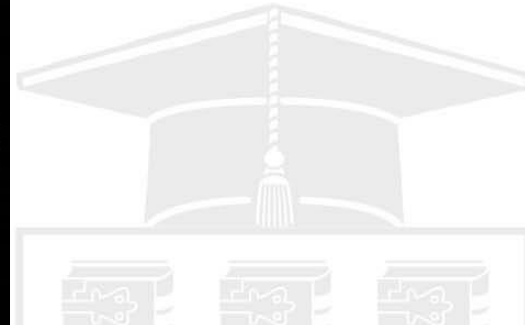
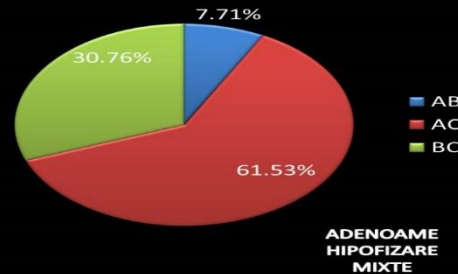


**Cromofob**



# Clasificarea morfologică a adenoamelor hipofizare

- Variante mixte



*Adenoame hipofizare mixte: AC (a), BC (b) și AB (c). De remarcat proporția redusă a componentei cromofobe și predominanța componentelor acidofile sau bazofile. În cazurile de adenoame AB proporția celor două componente a fost aproximativ egală.*



# Clasificarea morfologică a adenoamelor hipofizare

- Pattern-ul de creștere

*Solid (a),*

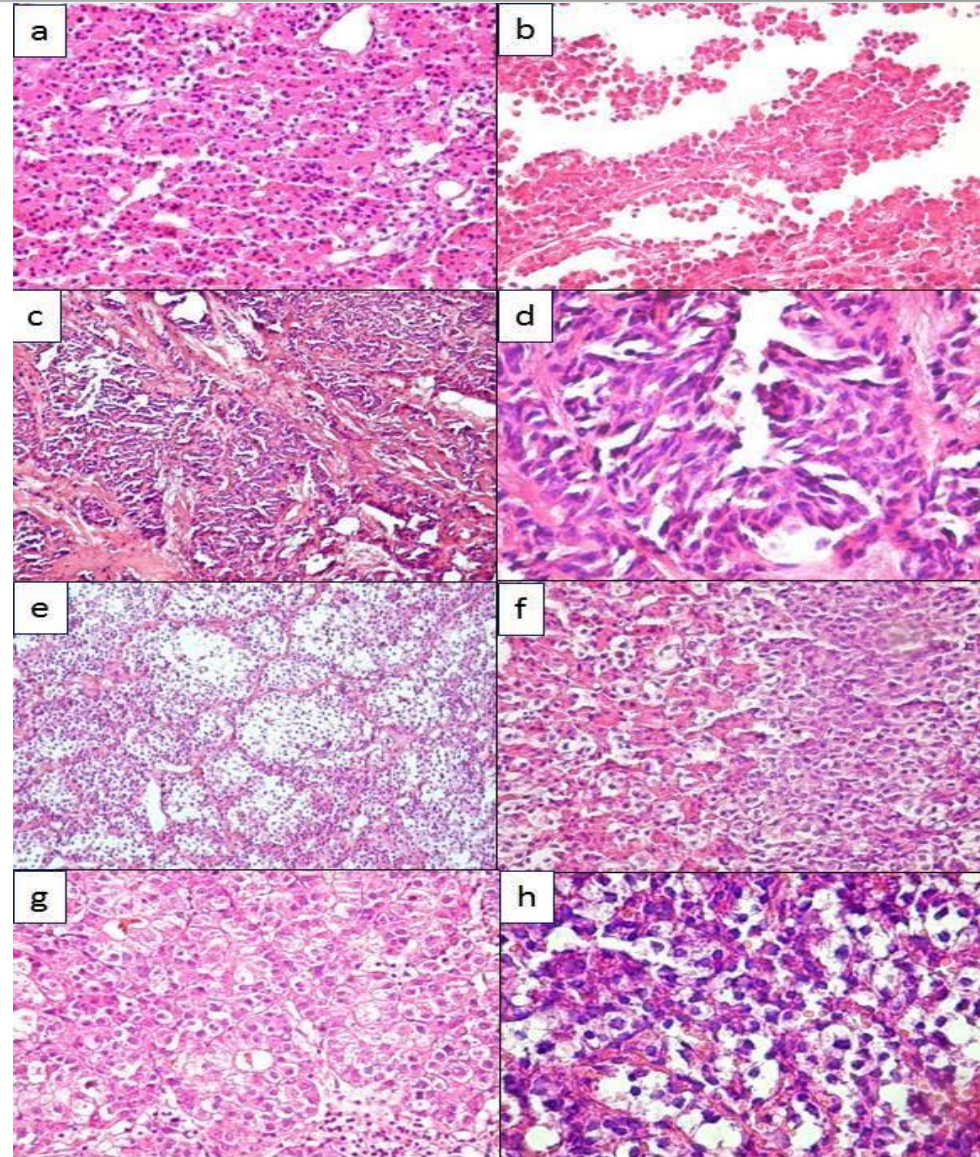
*Papilar(b),*

*Trabecular(c),*

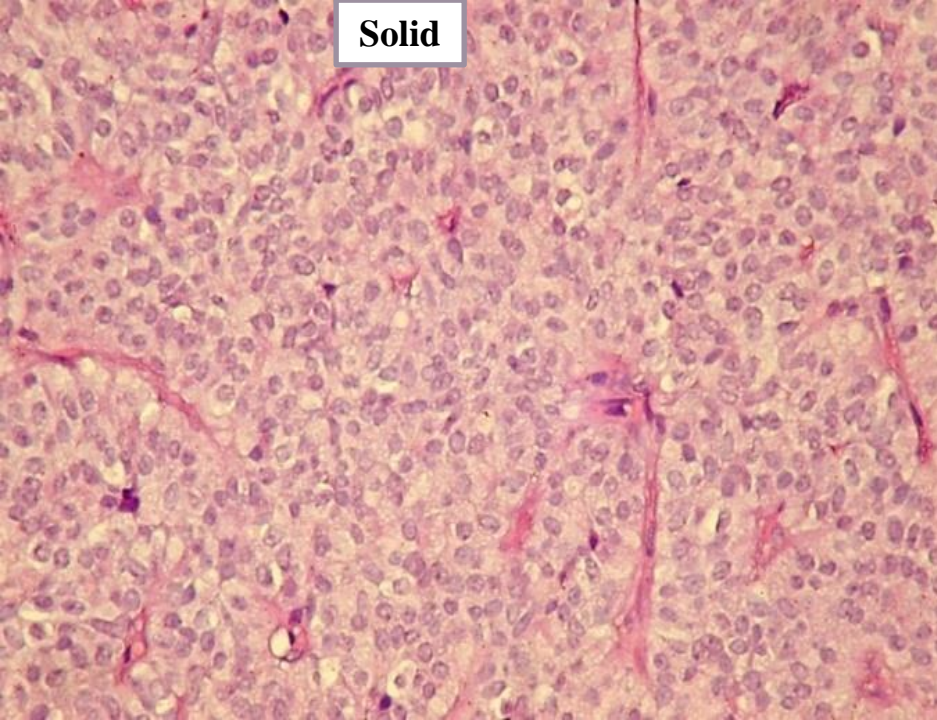
*Fusiform(d),*

*Alveolar (e)*

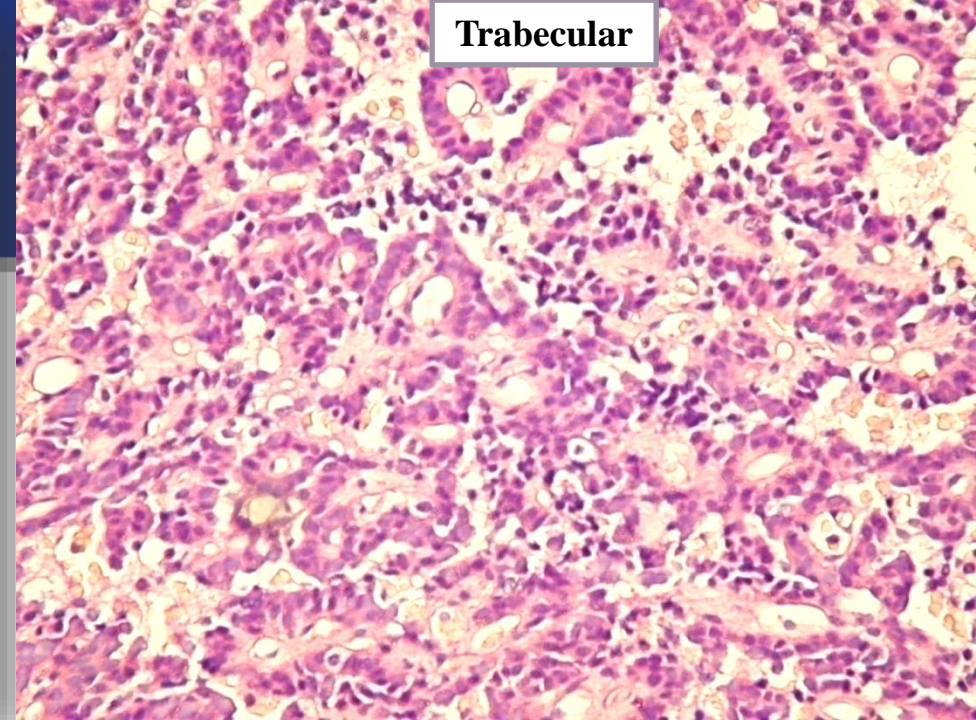
*Mixt AB(f), AC(g) și BC(h)*



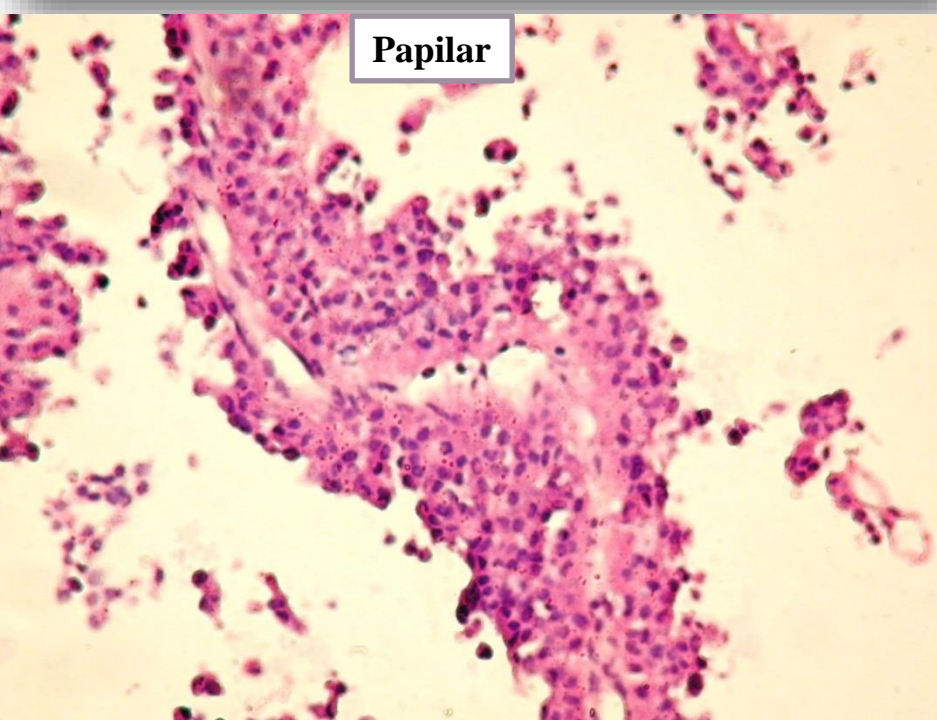
**Solid**



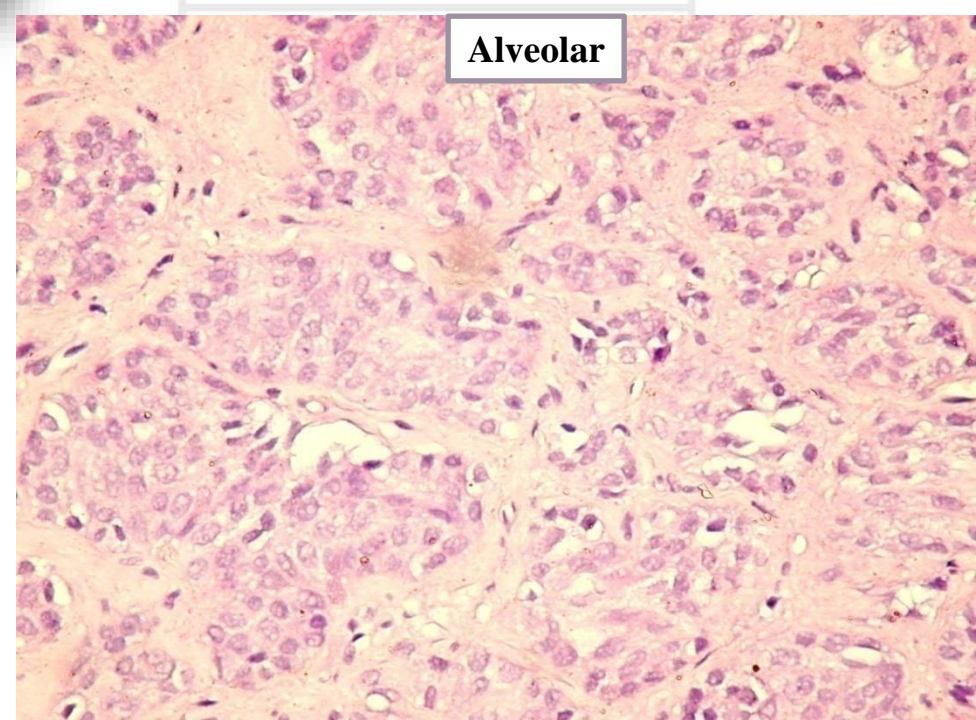
**Trabecular**



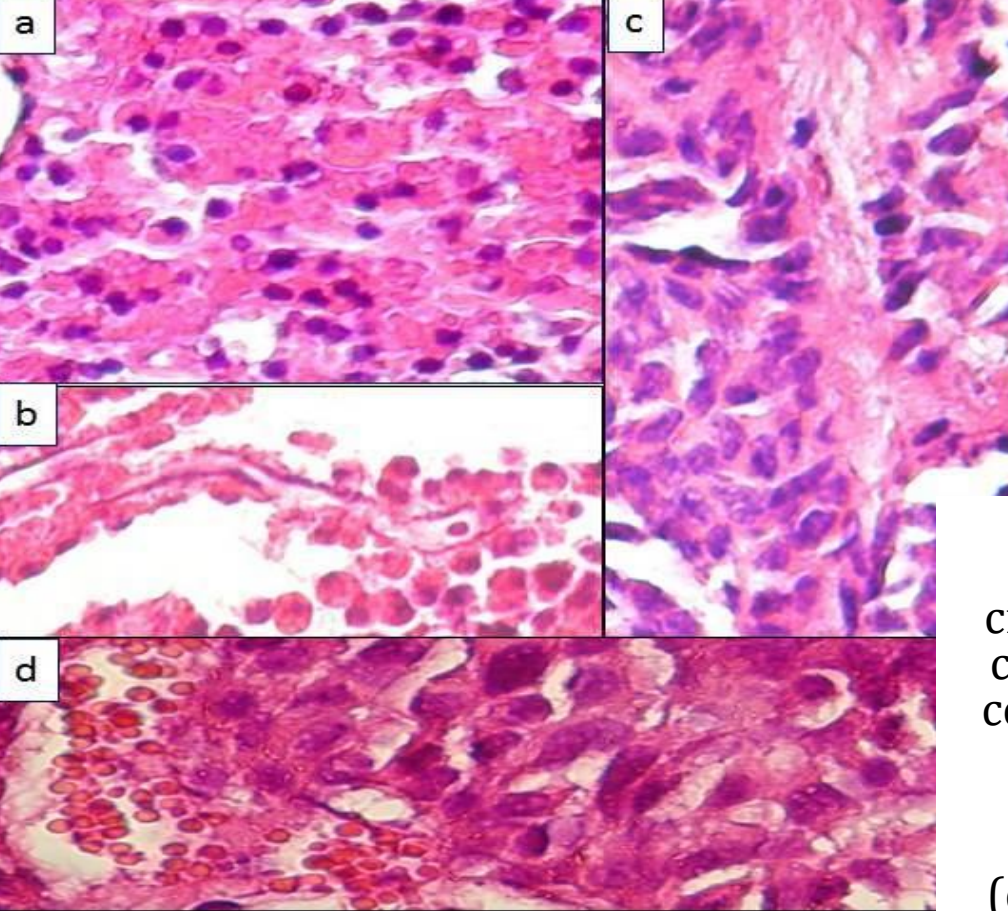
**Papilar**



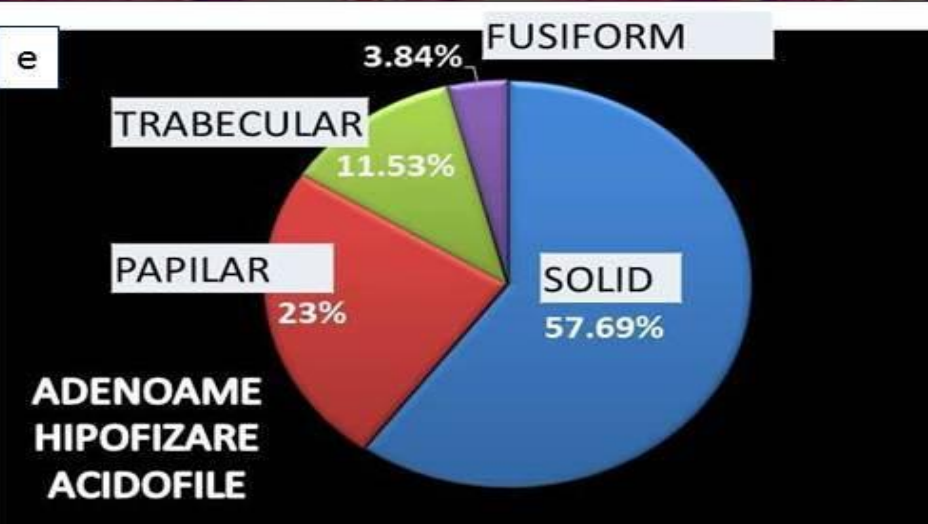
**Alveolar**



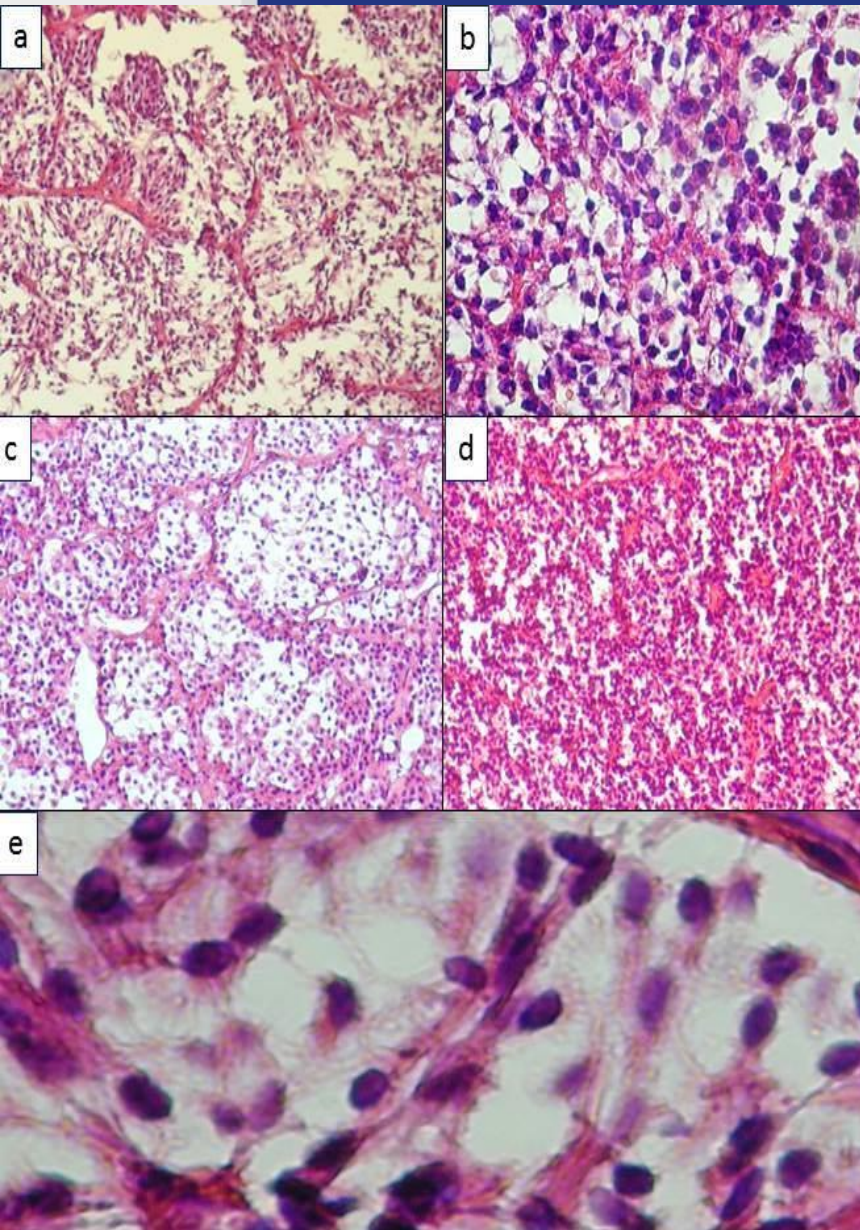
# Tip celular/pattern de creștere



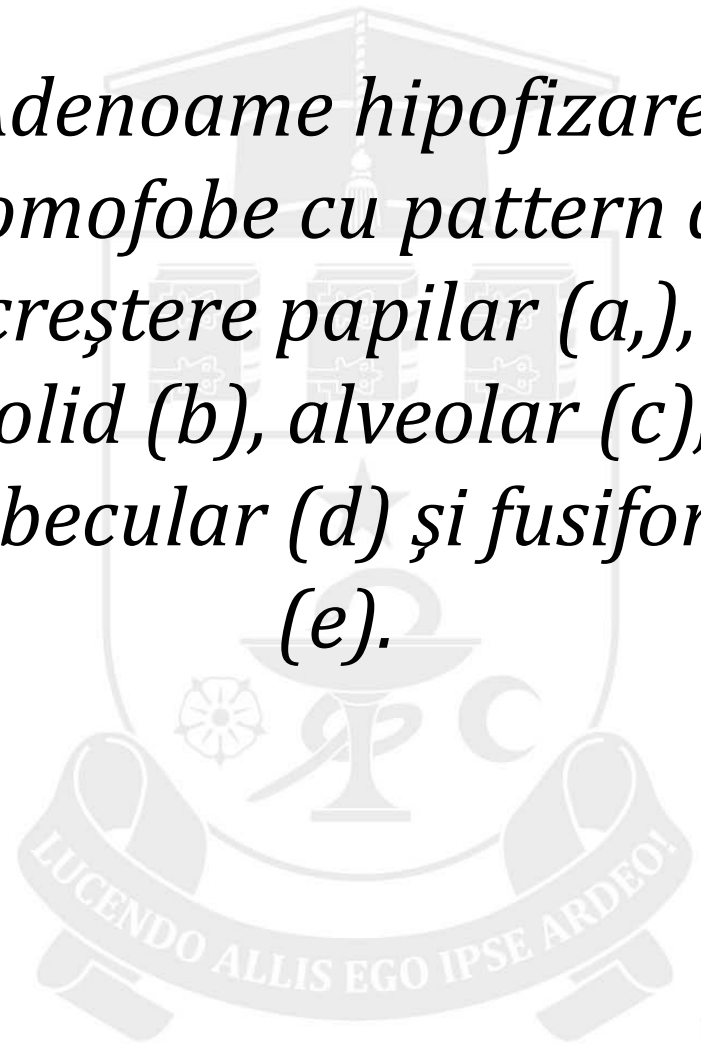
Adenoame hipofizare cu celule acidofile (**57,69%**) au prezentat un pattern de creștere solid, cu arii tumorale compuse din celule acidofile dispuse compact, fără țesut conjunctiv interpus și cu o densitate scăzută de vase capilare detectabile la examenul histopatologic comparative cu hipofiza normală (a). Ca frecvență, patternul solid (difuz) a fost urmat de cel papilar, întâlnit în **23%** din cazurile de adenoame hipofizare cu celule acidofile. Axe conjunctive fine, foarte bine vascularizate au fost tapetate de 2-4 rânduri de celule cu citoplasmă acidofilă (b). Pattern-ul trabecular (c) a reprezentat **11,53%** din totalul adenoamelor acidofile și pattern-ul fusiform (d) doar **3,84%**.







*Adenoame hipofizare cromofobe cu pattern de creștere papilar (a), solid (b), alveolar (c), trabecular (d) și fusiform (e).*



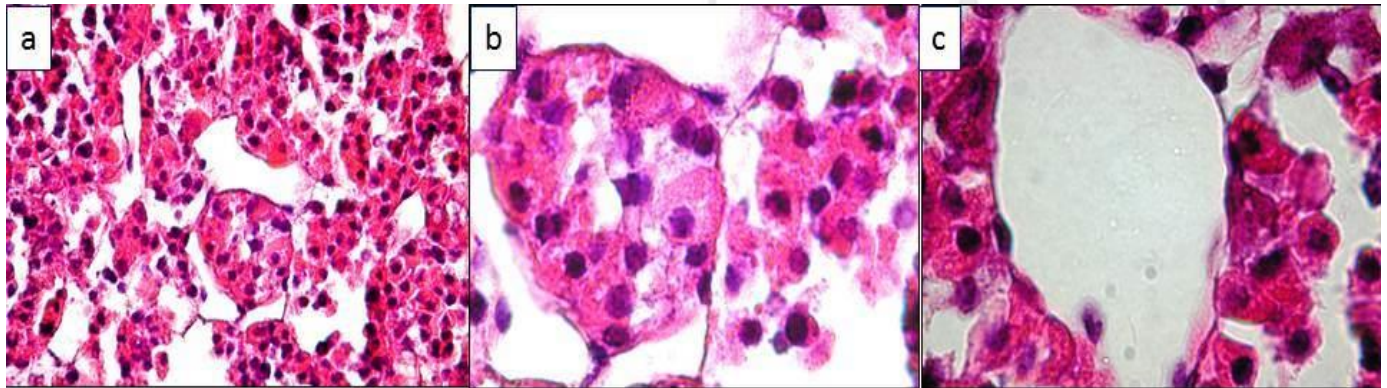


- ***Diagnosticul histopatologic conventional nu trebuie minimalizat în evaluarea adenoamelor hipofizare***
- ***Profilul morfologic al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova a fost dominat de combinațiile de pattern-uri solid acidofil și papilar bazofil.***
- ***Pattern-ul cromofob a fost mai des întâlnit la cazurile din Republica Moldova comparativ cu statisticile realizate în alte regiuni ale Europei sau în USA.***

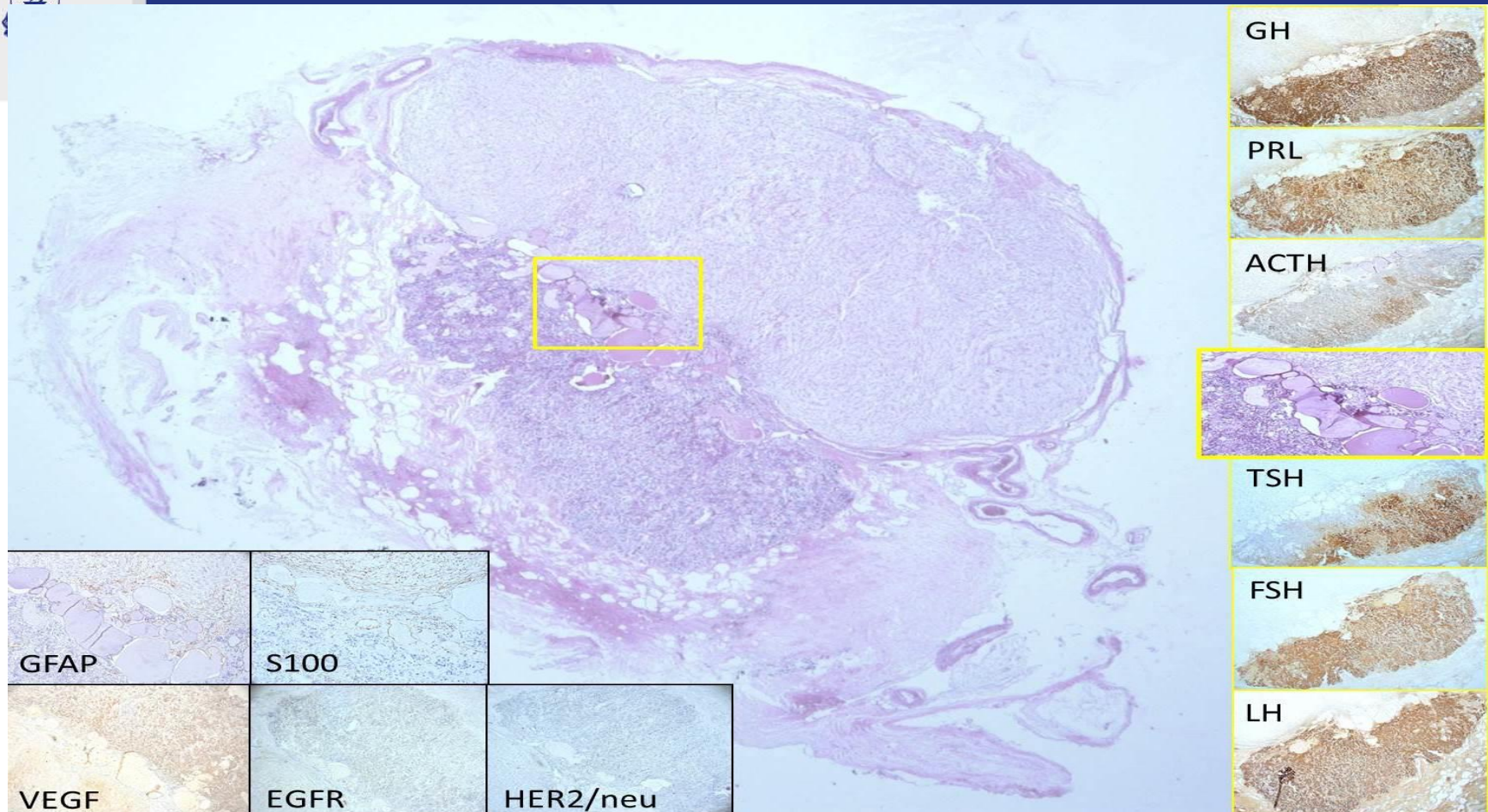


# Histopatologie-profil hormonal

- Dg. histopatologic – insuficient, neacceptat în prezent ca certitudine
- Profilul hormonal – obligatoriu pentru încadrare și terapie ulterioară
- Acidofile/ Bazofile/ Cromofobe
- GH
- PRL
- ACTH
- TSH
- FSH
- LH

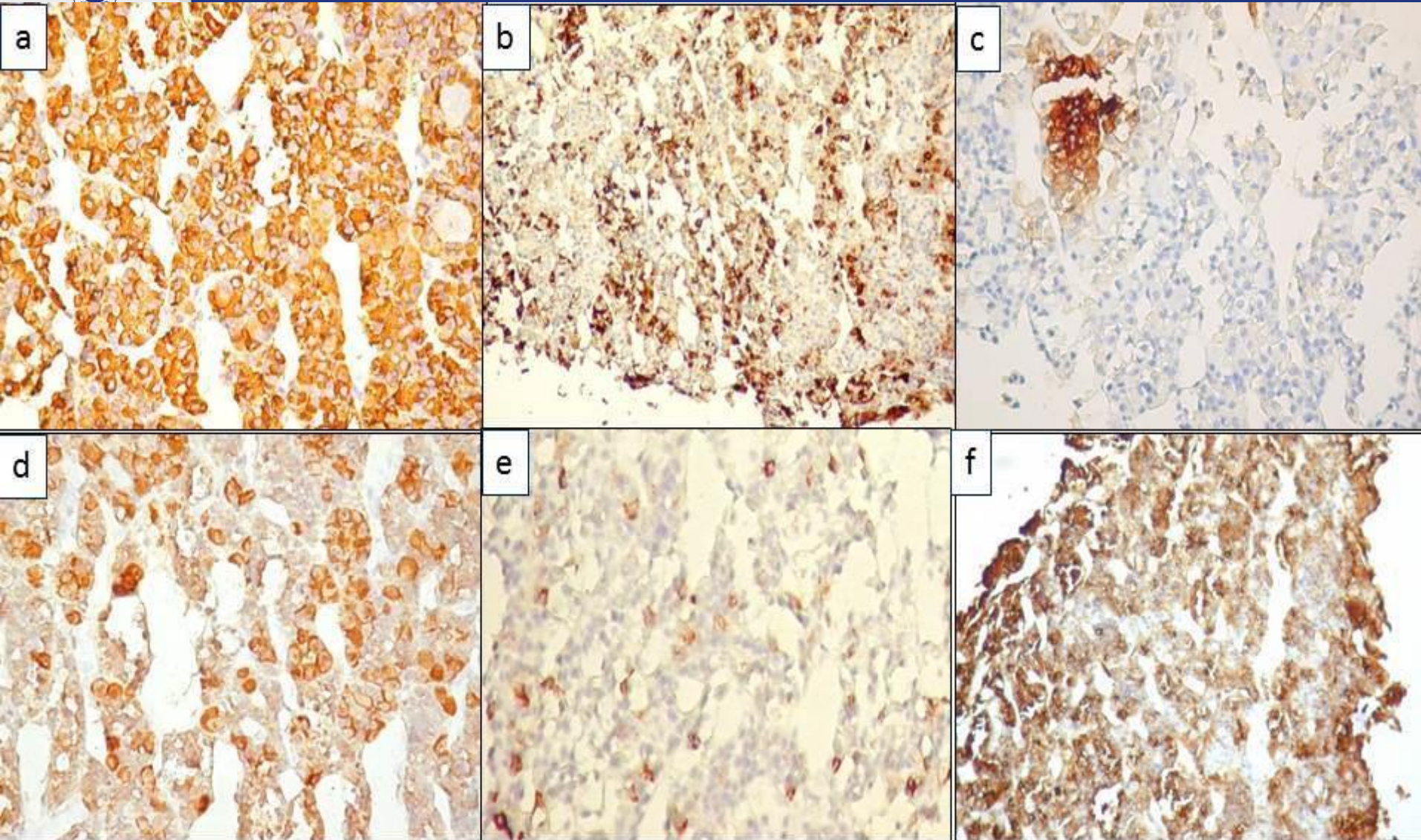


*Aspecte histologice ale hipofizei umane normale raportate la morfologia cuiburilor de celule endocrine (a), tinctorialitatea celulară (b) și rețeaua vasculară (c)*



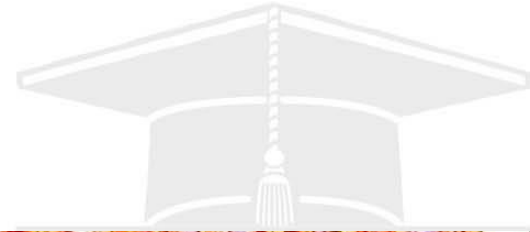
**Hipofiza normală umană, imagine de ansamblu.** Profilul hormonal imunohistochimic pentru cei șase hormoni specifici adenohipofizei. Expresia factorilor de creștere în hipofiza normală alături de expresia GFAP și S100 în adeno- și neuro-hipofiză.

# Imunohistochimie

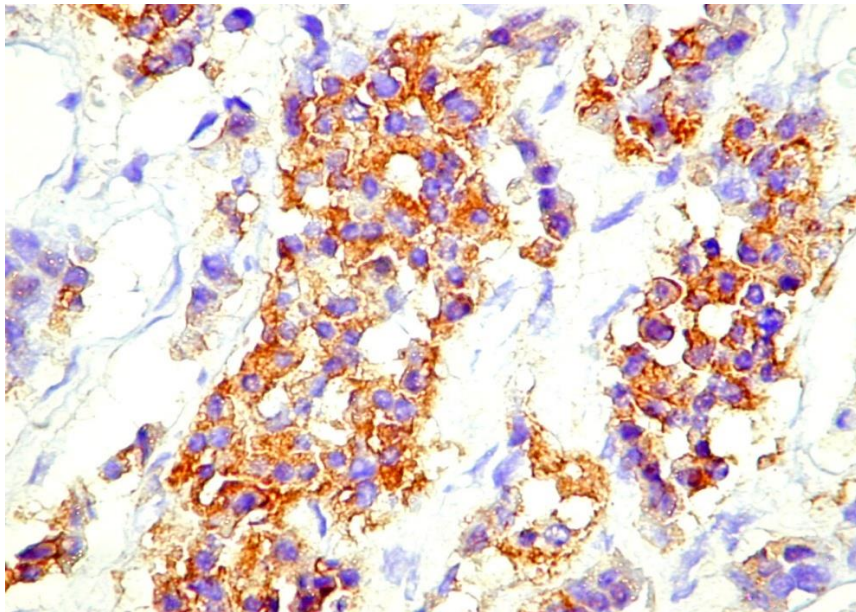


*Mapping-ul celulelor endocrine din hipofiza normală. Celule secretante de GH (a), PRL (b), TSH (c), ACTH (d), FSH (e) și LH (f)*

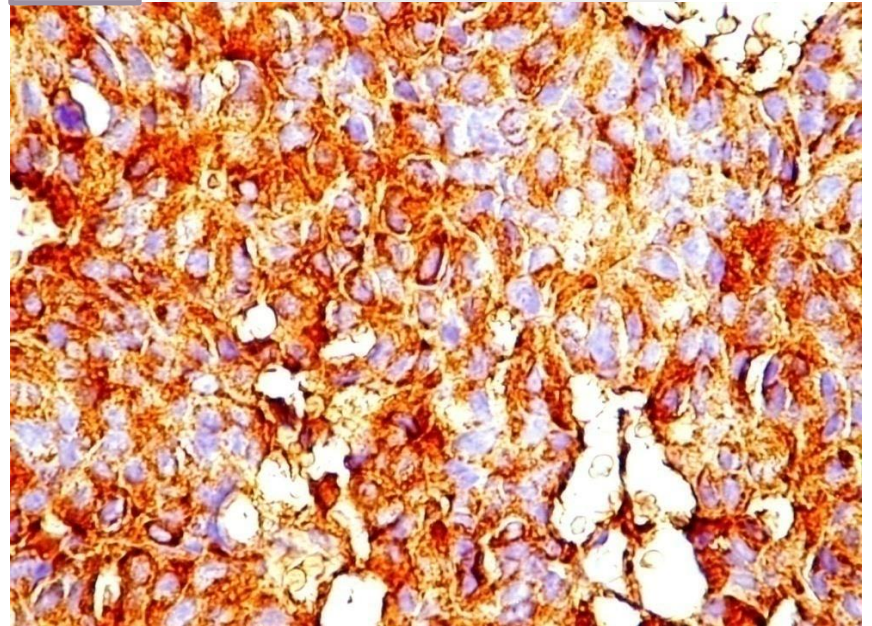
# Imunohistochimie



**STH**



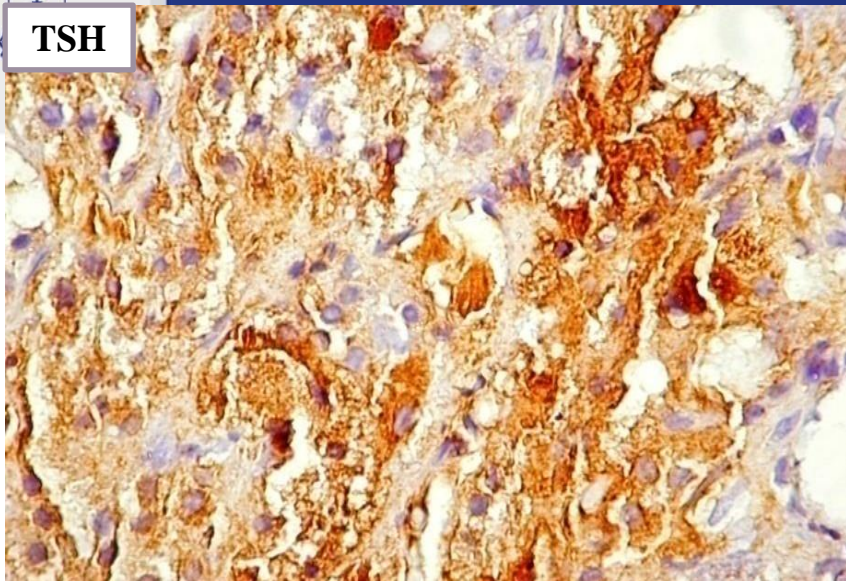
**PRL**



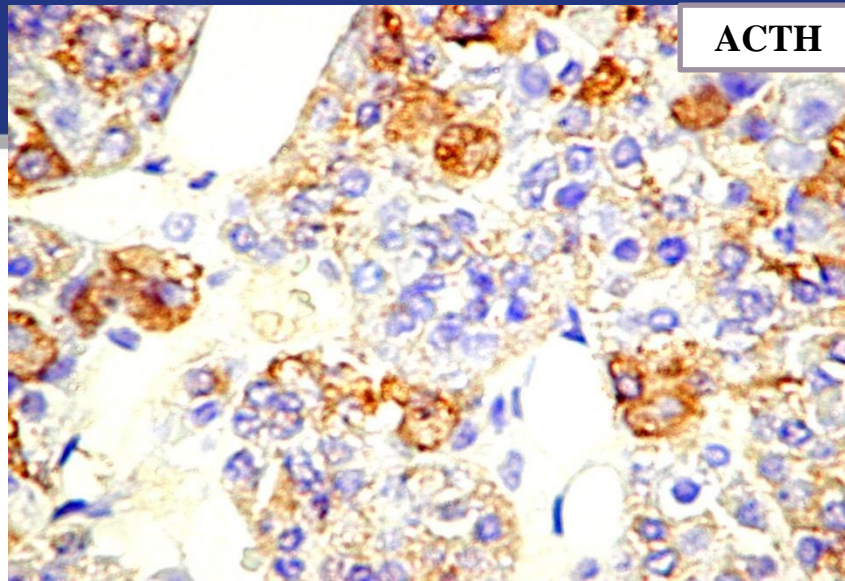
# Imunohistochimie



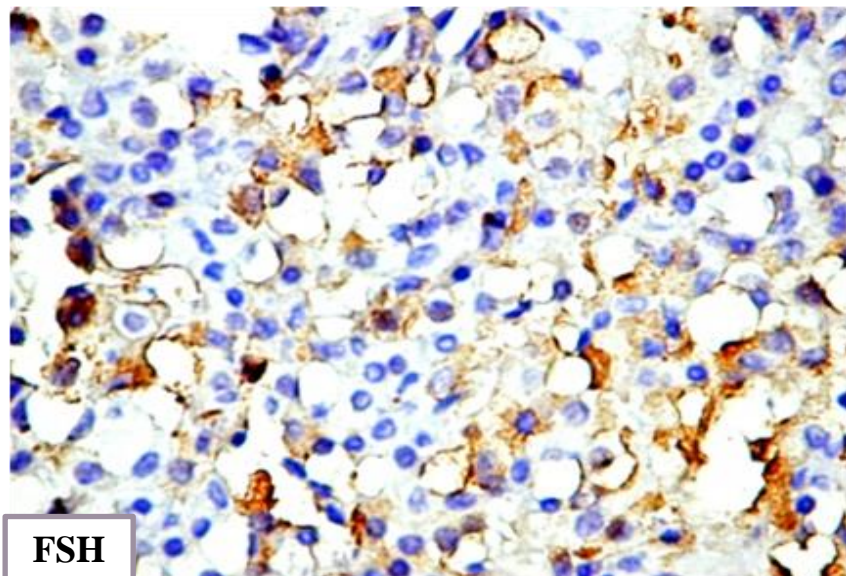
**TSH**



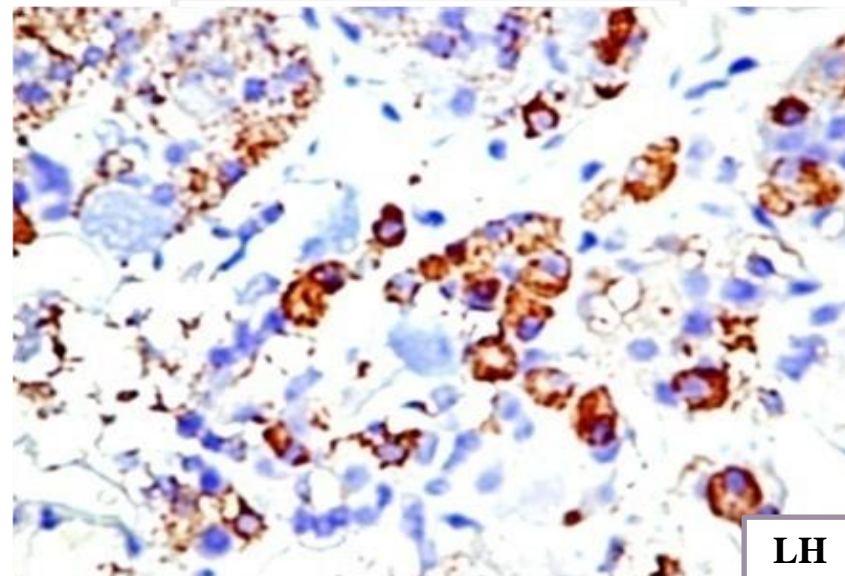
**ACTH**



**FSH**



**LH**



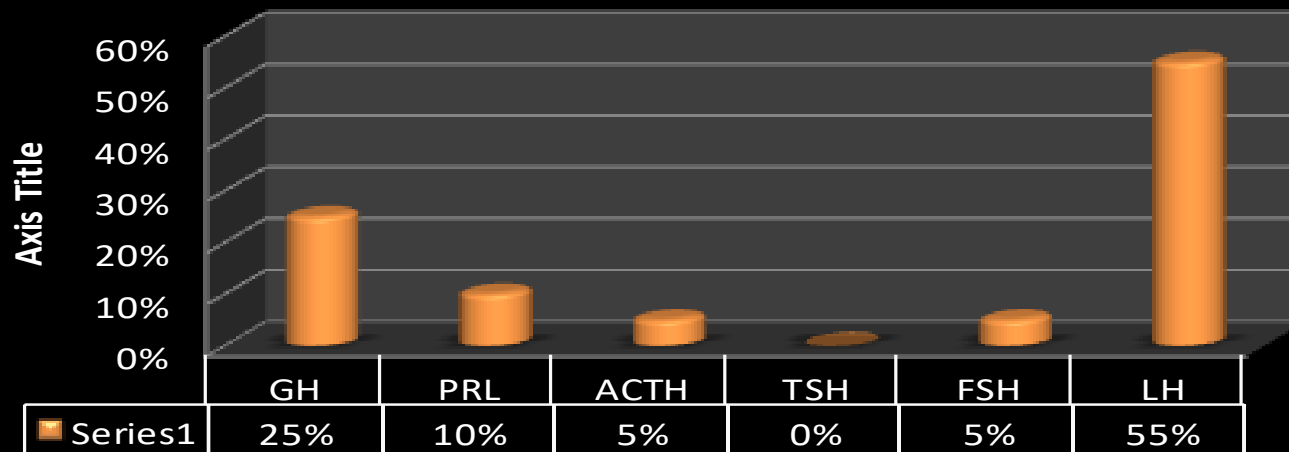


# Profilul hormonal identificat imunohistochimic

GH, prolactină, ACTH, TSH, FSH, LH

- Adenoamele hipofizare care au exprimat un singur hormon au fost considerate adenoame hipofizare pure.

**Distribuția pe tipuri hormonale a  
adenoamelor hipofizare pure**







# Profilul hormonal identificat imunohistochimic

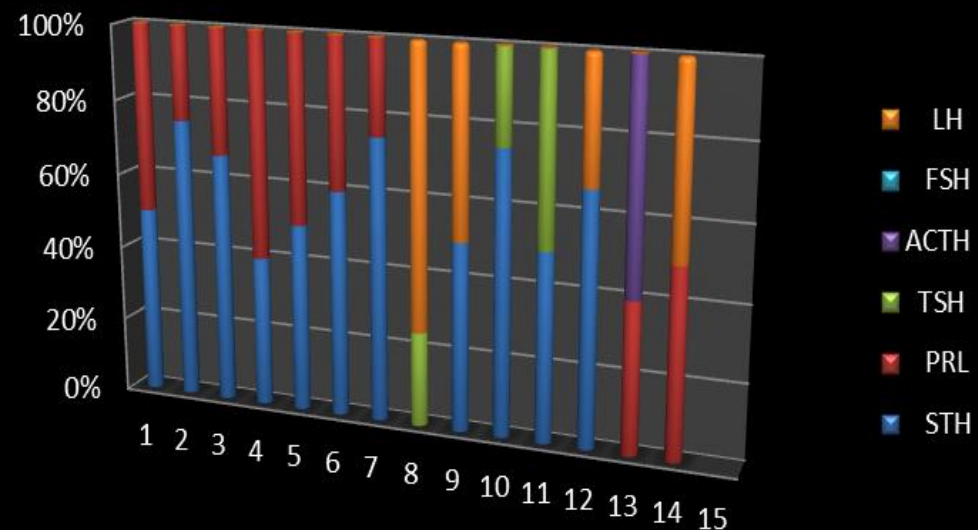
## GH, prolactină, ACTH, TSH, FSH, LH

- Cele care au exprimat două tipuri hormonale ca de exemplu GH-PRL, GH-TSH sau FSH-LH au fost clasificate ca și adenoame hipofizare de tip mixt.

Valoarea procentuală a adenoamelor hipofizare mixte a fost de 23,33% din totalul cazurilor. Au fost identificate mai multe tipuri de adenoame hipofizare mixte definite ca fiind capabile să secrete două tipuri de hormoni: GH-PRL, GH-TSH, GH-ACTH, GH-LH și GH-FSH, PRL-LH, PRL-ACTH, FSH-LH, ACTH-LH și TSH-FSH.

Un singur caz a prezentat secreție hormonală mixtă de tipul TSH-ACTH

### Profilul adenoamelor hipofizare mixte





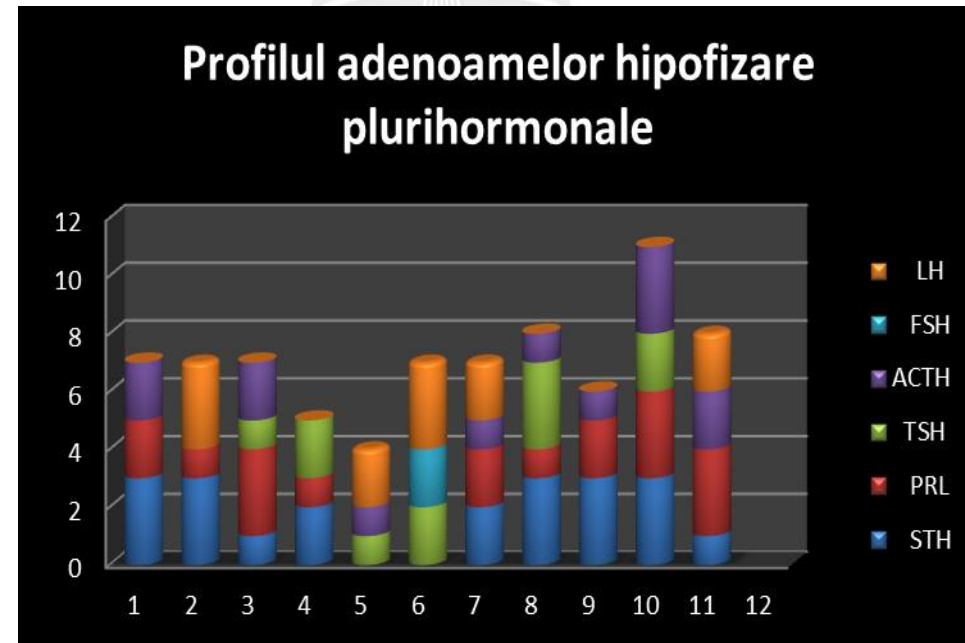
*Expresia imunohistochimică a asocierilor întâlnite în cadrul adenoamelor hipofizare mixte care secretă două tipuri hormonale.* GH-PRL (a, d), GH-TSH (a, e), GH-ACTH (a, f), GH-FSH (a, g) și GH-LH (a, h) PRL-LH (b, h), PRL-ACTH (b, i), și FSH-LH (c, h).



# Profilul hormonal identificat imunohistochimic

## GH, prolactină, ACTH, TSH, FSH, LH

- În cazul în care adenoamele hipofizare au prezentat reacție imunohistochimică pozitivă la trei sau mai mulți hormoni, și la cel puțin doi dintre ei reacția a fost notată cu +2 sau +3, iar la ceilalți cu +1, acestea au fost clasificate drept adenoame hipofizare plurihormonale.





# Profilul hormonal

- Pas obligatoriu în evaluarea tumorilor hipofizare
- Un impact major în diagnosticul și terapia acestor tipuri de tumori
- Datele din literatură referitoare la profilul hormonal al adenoamelor hipofizare sunt heterogene
- Mare variabilitate procentuală dependentă de numărul de cazuri sau aria geografică



# Romania /Moldova/alte zone

- Bălinișteanu și colab, 2011
- Procent global de aproximativ 60% de adenoame hipofizare pure
- 34% de adenoame hipofizare monosecretante prin analiza cazurilor din Republica Moldova
- Mori și colaboratorii, 2013- 45% monohormonale
- Shao și Li care observat că, 36,7 % din adenoamele hipofizare sunt monohormonale



# Particularitate Moldova

- ***Mai mult de jumătate dintre adenoamele hipofizare monosecretante au fost LH secretante Pentru Moldova***
- GH majoritatea urmate de PRL în alte studii





# Adenoamele hipofizare mixte

- 23,33% din totalul cazurilor incluse în studiu
- GH-PRL predominant
- **GH initial PRL in recidiva sau invers?**
- Switch- explicat parțial prin prezența unei mutații a oncogenei gsp

*Rata cazurilor de adenoame hipofizare mixte cu asocieri rare a fost superioară mediei întâlnite în literatura de specialitate. Acest aspect susține prezența unor factori etiopatogenici particulari zonei de unde provin adenoamele hipofizare.*



# Asocieri extrem de rare

- **ACTH-LH**

- Adenoamele hipofizare în care un hormon gonadotrop a fost asociat cu ACTH par să aibă un profil molecular aparte
- Comportament clinic particular

- **TSH-FSH**

- Am remarcat o expresie crescută a TSH în adenoamele hipofizare studiate, dar într-un singur caz această expresie nu a fost asociată cu expresia altor tipuri de hormoni, majoritatea cazurilor în care am remarcat TSH pozitiv fiind mixte sau plurihormonale.





- ***Rata adenoamelor hipofizare pure în lotul studiat în Republica Moldova a fost mai mic decât cel întâlnit și raportat în România (34% versus 60%)***
- ***Dintre acestea, au predominat adenoamele hipofizare pure LH secretante, acestea fiind observate în peste 50% din cazurile de adenoame hipofizare pure.***
- ***Din punct de vedere al profilului hormonal imunohistochimic, lotul de studiu a fost extrem de heterogen***
- ***Au fost descrise și caracterizate asocieri hormonale extrem de rar întâlnite în patologie.***

# Variabilitatea geografică



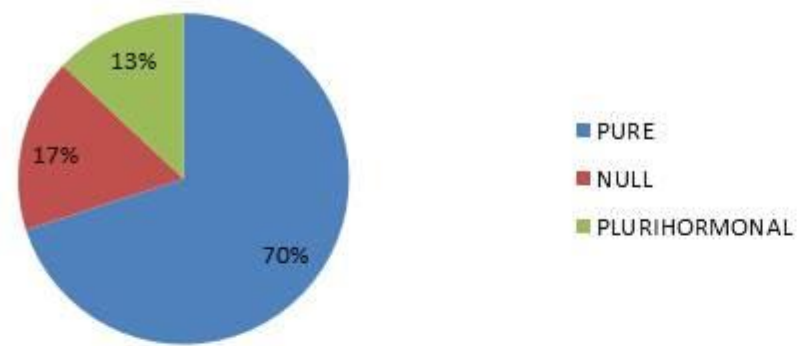


# Romania vs Republica Moldova

- grupul „1” (Rom) 70% din cazuri au fost adenoame hipofizare pure, 13% plurihormonale, în timp ce 17% au fost negative pentru toate cele șase tipuri de hormoni.
- grupul „2” (RM) sau înregistrat mai multe diferențe privind distribuția procentuală a cazurilor pe grupele unihormonale, plurihormonale și nule.
- adenoame hipofizare pure au reprezentat 55,3% din numărul total de cazuri, iar cele nule 12,5%.
- Adenoamele hipofizare plurihormonale: 2,86 de ori mai mare în grupul „2” comparativ cu grupul „1”).

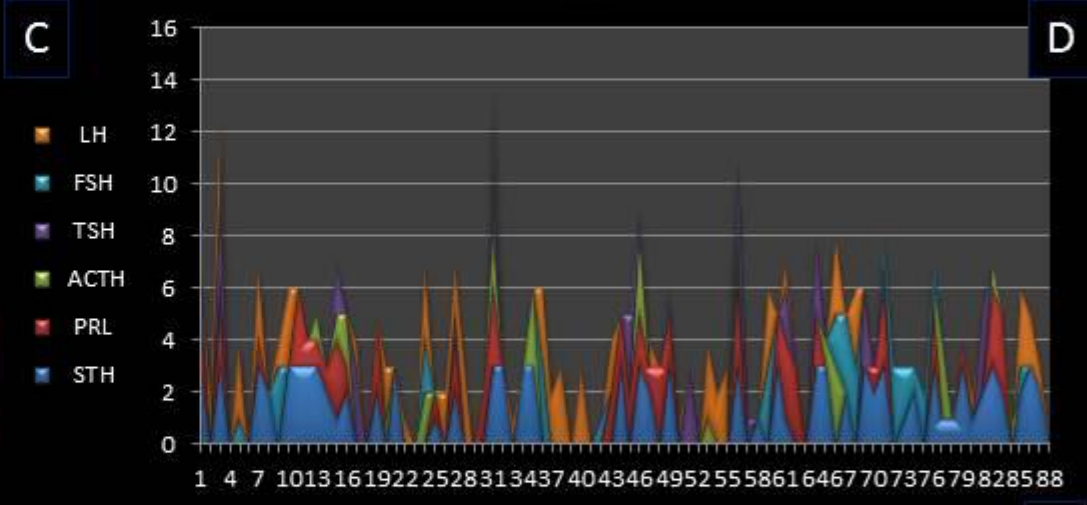
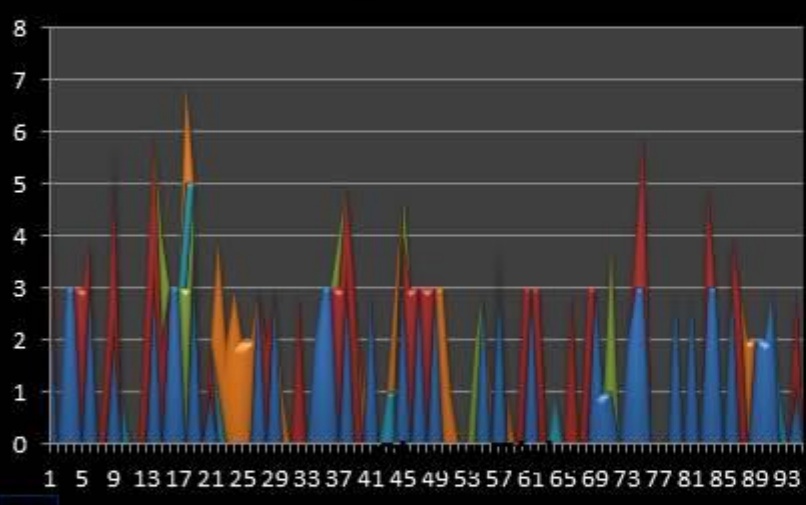
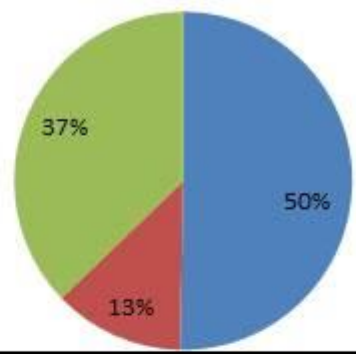
A

Group 1

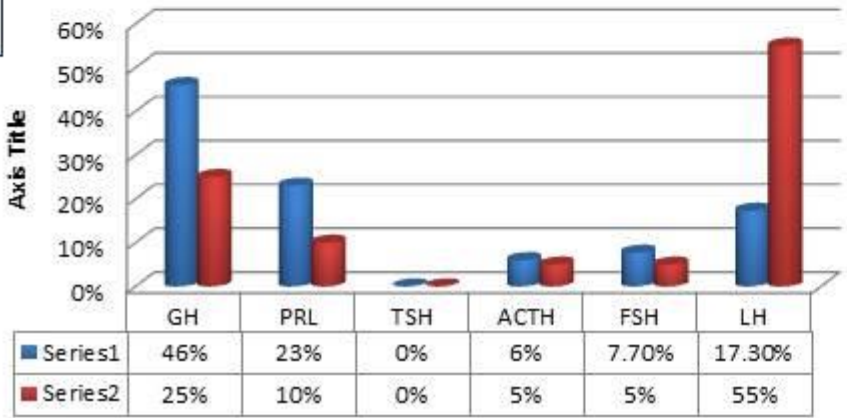


B

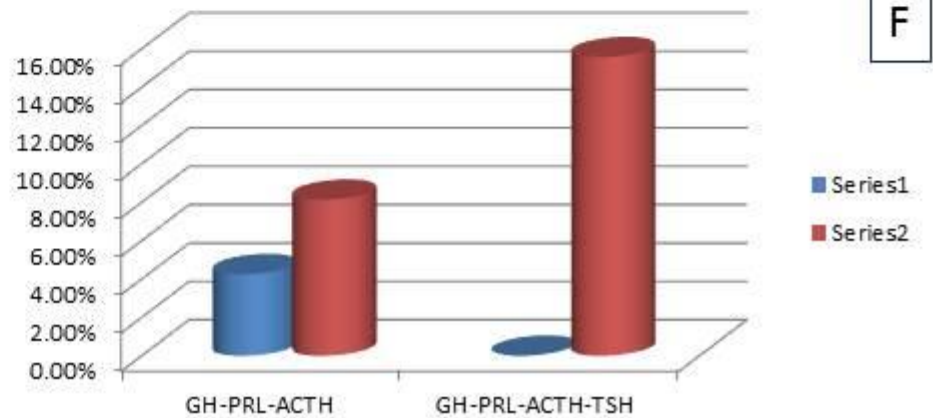
Group 2



E



F





- ❑ Asocierea profilului hormonal menționat cu datele clinice ar putea ajuta la elucidarea expresiei și evoluției clinice a adenoamelor hipofizare plurihormonale.
- ❑ Pe baza acestor observații și a cercetărilor precedente asupra adenoamelor hipofizare provenite din zona de sud și est a României, s-a realizat o comparație a profilului hormonal din cele două zone, una din ele (România) *incomplet* caracterizată iar cealaltă (Republica Moldova) *deloc* caracterizată până în prezent.
- ❑ Această comparație pe un număr relativ similar de cazuri, a scos în evidență predominanța unui tip sau altui tip hormonal dependent de regiune și, mai mult a remarcat prezența triplelor asocieri și a asocierilor de 4 hormoni caracteristice Republicii Moldova și într-o mai mică măsură (cele triple) sau chiar absente (asocierile cu 4 hormoni) pentru zona de sud a României.
- ❑ Este prima utilizare a datelor profilului hormonal al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova într-un studiu comparativ publicat într-o revistă cotate ISI.



Research Article

## Geographic-Related Differences of Pituitary Adenomas Hormone Profile: Analysis of Two Groups Coming from Southeastern and Eastern Europe

Anca Maria Cimpean,<sup>1</sup> Eugen Melnic,<sup>2</sup> Bogdan Bălinișteanu,<sup>1</sup> Ana Corlan,<sup>3</sup>  
Mihail Coculescu,<sup>4</sup> Sergiu Rusu,<sup>2</sup> and Marius Raica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Microscopic Morphology/Histology, Angiogenesis Research Center,  
"Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

<sup>2</sup>Department of Pathology, "Nicolae Testemițanu" University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Moldova

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

<sup>4</sup>National Institute of Endocrinology I. C. Parhon, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Correspondence should be addressed to Anca Maria Cimpean; [ancacimpean1972@yahoo.com](mailto:ancacimpean1972@yahoo.com)

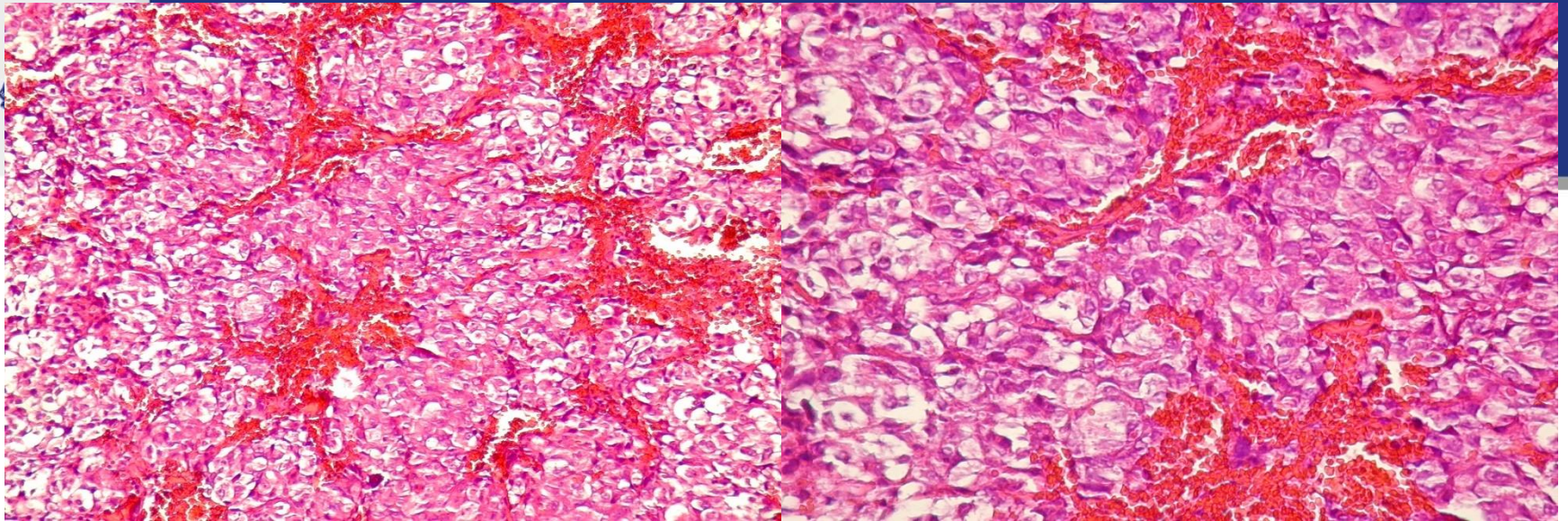
Received 12 January 2015; Revised 7 April 2015; Accepted 28 April 2015

Academic Editor: Ludwik K. Malendowicz

Copyright © 2015 Anca Maria Cimpean et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

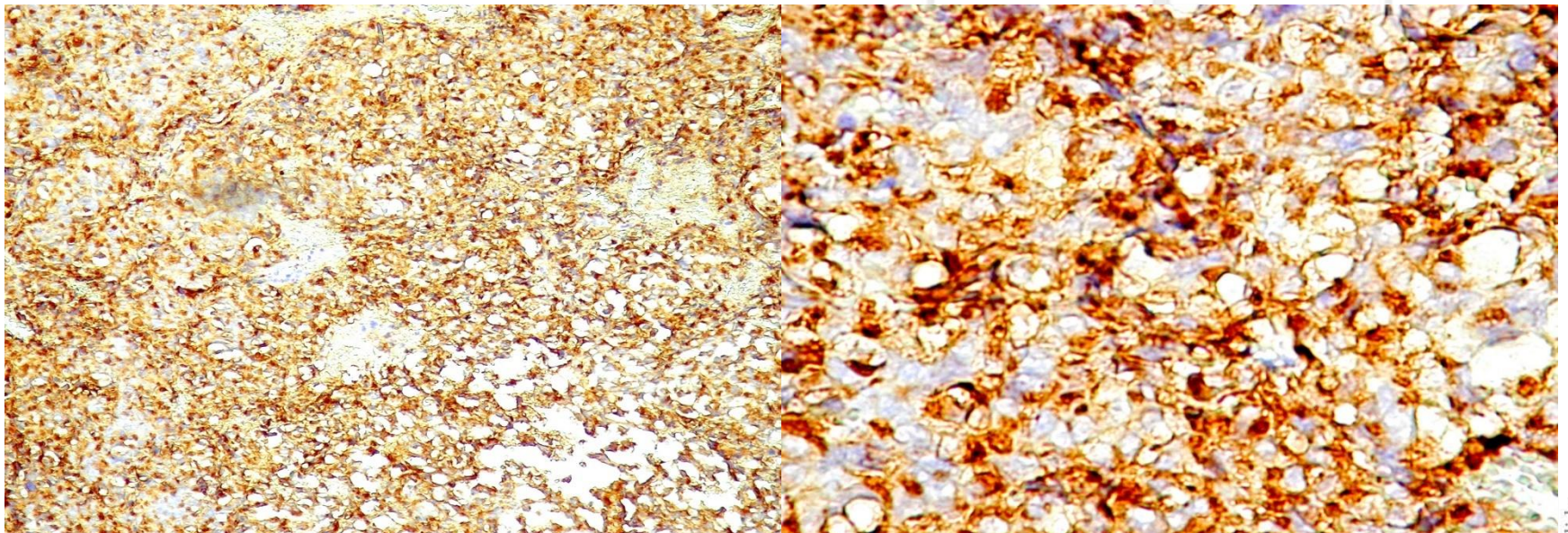
We compared the immunoprofile of pituitary adenomas from Romania and Moldova. One hundred and eighty cases coming from Romania (94 cases, group 1) and Moldova (86 cases, group 2) were assessed by immunohistochemistry regarding all six basic hormones expressed in pituitary adenomas. Specific differences and similarities were found and stated for both groups. In group 1, 70% of cases were pituitary adenomas positive for one hormone, 13% were plurihormonal, while 17% were negative. In group 2, 50,3% of the cases expressed only one hormone and 12,5% were negative for all hormones. The highest difference was observed for plurihormonal adenomas, found in about 37,2% of cases for group 2 (2.86 times higher for group 2 compared with group 1). A higher incidence of GH-secreting adenomas characterized group "1," while group "2" had the highest percent of LH-secreting adenomas, 55% of cases being positive. Triple association was noticed in 4.25% of cases of group 1 and in 8,13% out of total cases, from group 2. Four-hormone association was found only in group 2, noticed in 15,56% of the cases. The present paper highlights strong evidences of a particular and different immunoprofile of pituitary adenomas coming from Romania and Moldova.





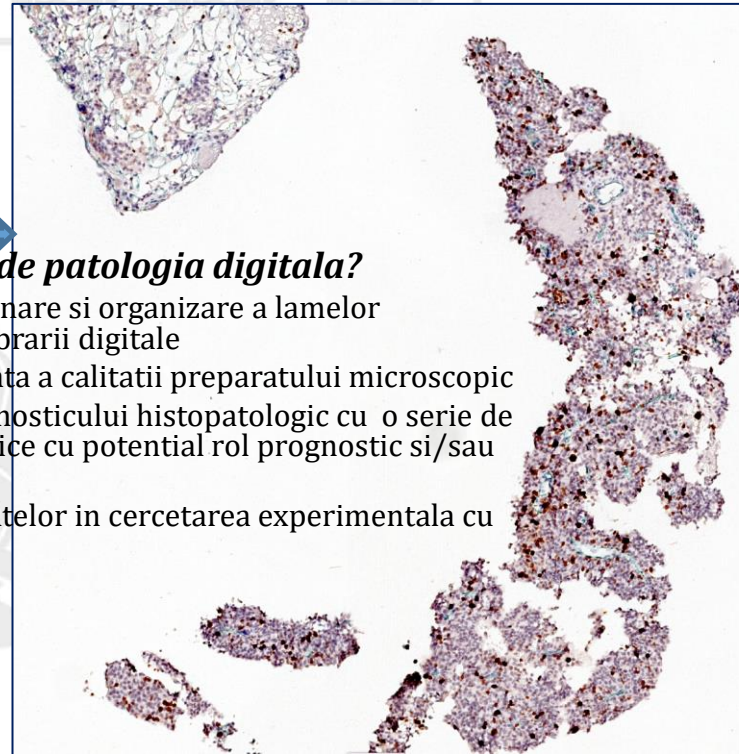
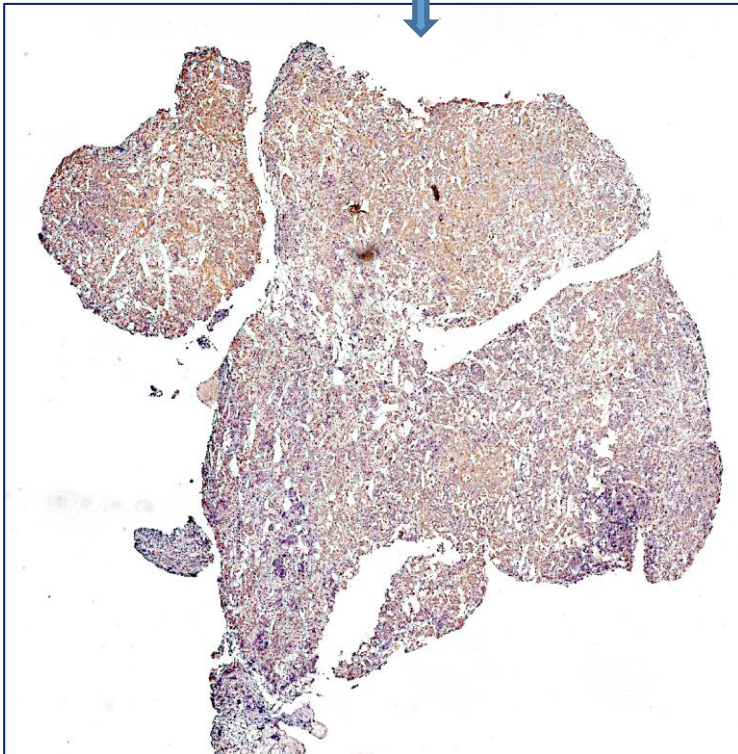
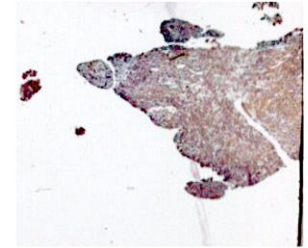
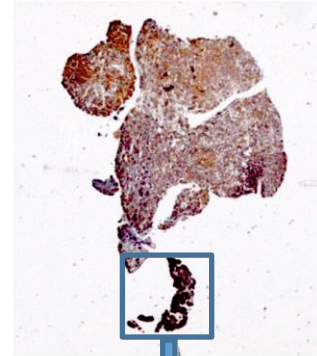
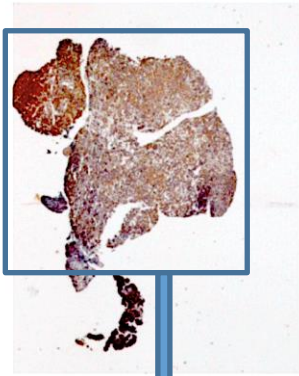
Adenom hipofizar acidofil-cromofob alveolar(A,B)2519(2013)

PRL +3(A,B), Prolactinom2519(2013)





# Perspective-Patologia digitala in studiul adenoamelor pituitare



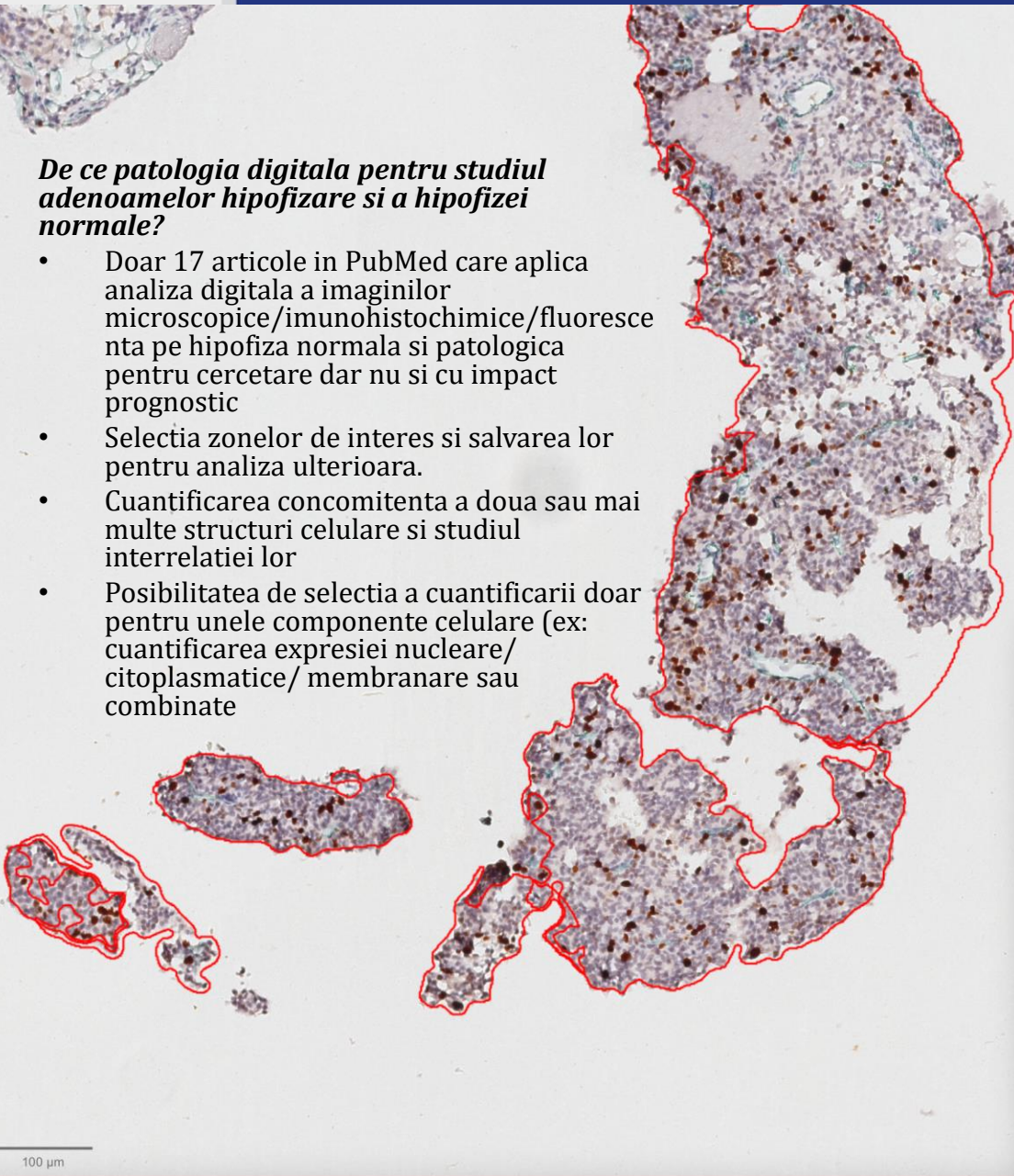
## ***De ce avem nevoie de patologia digitala?***

- Posibilitate de scanare si organizare a lamelor microscopice in librarii digitale
- Pastrarea nealterata a calitatii preparatului microscopic
- Completarea diagnosticului histopatologic cu o serie de criterii microscopice cu potential rol prognostic si/sau terapeutic
- Utilizarea preparatelor in cercetarea experimentală cu implicatii clinice.

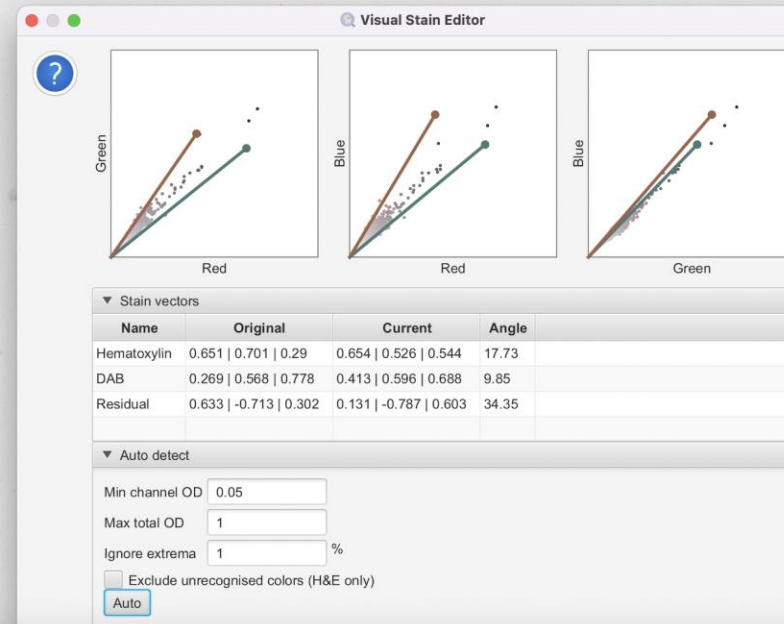


## De ce patologia digitala pentru studiul adenoamelor hipofizare si a hipofizei normale?

- Doar 17 articole in PubMed care aplica analiza digitala a imaginilor microscopice/imunohistochimice/fluorescenta pe hipofiza normala si patologica pentru cercetare dar nu si cu impact prognostic
- Selectia zonelor de interes si salvarea lor pentru analiza ulterioara.
- Cuantificarea concomitenta a doua sau mai multe structuri celulare si studiul interrelatiei lor
- Posibilitatea de selectia a cuantificarii doar pentru unele componente celulare (ex: cuantificarea expresiei nucleare/citoplasmatice/ membranare sau combinate



- Analiza concomitenta a vascularizatiei tumorilor hipofizare prin calcularea automata a microdensitatii vasculare simple sau asociate proliferarii endoteliale
- Detectarea intensitatii coloratiilor imunohistochimice si combinarea ei cu numarul celulelor pozitive.
- Analiza computerizata a roportiei dintre diferitele coloratii in cazul metodelor de detectie a mai multor tipuri celulare pe acelasi specimen.



## De ce avem nevoie de patologia digitala?

- Putin utilizata in adenoamele hipofizare
- Acuratete in cuantificarea detaliilor microscopice
- Corelatie optima cu parametrii clinici si terapeutici
- Calcularea automata a scorurilor prognostice si a celor cu potential therapeutic
- Posibilitatea detectarii si evaluarii structurilor subcelulare (granule secretorii) pe imaginile de microscopie conventionale
- Cuantificarea raportului nucleu/citoplasma precum si al raportului tumora/stroma

Cuantificarea proliferarii celulare in adenoamele hipofizare prin :

- detectarea automata a numarului de nuclei pozitivi la Ki67

- Stratificarea lor dependenta de intensitate si densitate
- Calcularea scorului Allred, dar si a procentului de nuclei pozitivi

Cuantificarea intensitatii> , galben-+1, portocaliu-+2 si rosu-+3.

The screenshot displays a digital pathology software interface. The main window shows a histological image of a pituitary adenoma with automated cell detection and quantification. The image is overlaid with a yellow outline and various colored regions (red, orange, yellow, blue) representing different cell types or intensity levels. A sidebar on the left shows a list of annotations and a table of results. A control panel on the right allows for adjusting detection parameters.

Key	Value
Image	Scanned Image 971.svs
Name	
Num Detections	4259
Num 1+	763
Num 2+	413
Num 3+	563
Num Negative	2519
Positive %	40.8408
H-score	76.8845
Allred proportion	4
Allred intensity	2
Allred score	6



# Vă mulțumesc!



*“Nu poti creste ca om  
decat în afara zonei tale  
de confort”*

*Cerutty*