

ARTICOL ORIGINAL

Tiparele de creștere și caracteristicile tinctoriale ale adenomelor hipofizare: particularități identificate la populația Republicii Moldova. Studiu histopatologic descriptiv

Eugen Melnic^{1*}

¹Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 27, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Adenoamele hipofizare au o mare variabilitate imunogenetică, care nu este, deocamdată, complet caracterizată. Sunt controversate descrierile clinice, imunohistochemice, genetice și epidemiologico-geografice. De asemenea, nu există o clasificare standardizată a pattern-ului de creștere a adenomelor hipofizare.

Ipoteza de cercetare

În populația din Republica Moldova, caracteristicile tinctoriale și pattern-urile de creștere ale adenomelor hipofizare ar putea avea caracteristici geografice specifice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost caracterizate adenoamele hipofizare la populația Republicii Moldova în baza tiparelor de creștere și caracteristicilor lor tinctoriale, cu precizarea aspectelor epidemiologico-geografice.

Rezumat

Introducere. Heterogenitatea celulară a hipofizei normale face dificilă stabilirea unui diagnostic complet doar în baza colorațiilor histologice uzuale, însă rămâne obligatorie și orientează spre selectarea cazurilor pentru realizarea profilului hormonal. Variabilitatea morfologică a adenomelor hipofizare depinde și de zona geografică, fapt raportat de literatura contemporană. Scopul studiului a fost evaluarea morfologică a adenomelor hipofizare din Republica Moldova cu identifica-

ORIGINAL ARTICLE

The growth patterns and tinctorial characteristics of pituitary adenomas: features identified in the Moldovan population. Descriptive histopathological study

Eugen Melnic^{1*}

¹Chair of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, assoc. prof.

Chair of morphopathology,

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

27, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Pituitary adenomas have a great immunogenetic variability that hasn't been fully characterized yet. Clinical, immunohistochemical, genetic and epidemiological geographical descriptions are controversial. Also, there is no standardized classification of pituitary adenomas growth pattern.

Research hypothesis

The tinctorial characteristics and growth patterns of pituitary adenomas may have specific geographical features in Moldovan population.

Article's added novelty on this scientific topic

Pituitary adenomas have been characterized in the Moldovan population on the basis of the growth patterns and tinctorial characteristics, specifying epidemiological and geographical aspects.

Abstract

Introduction. Heterogeneity of the normal pituitary gland makes it difficult to establish a complete hormonal cellular diagnosis only on the basis of common histological colouring. However routine evaluation remains mandatory for the selection of hormonal profiling cases. In order to accurately predict the type of hormone secretion it became necessary to evaluate the routine conventional methods and the highly specific immunohistochemical ones. The morphological variability of

rea particularităților în funcție de tipul histopatologic și pattern-ul de creștere predominante în această zonă.

Material și metode. În studiu au fost incluse 96 de cazuri, care au fost evaluate microscopic pe specimene colorate cu hematoxilina și eozină de către trei patologi cu experiență, conform recomandărilor OMS în vigoare. Dintre acestea, 10 cazuri au fost reprezentate de țesut hipofizar normal pentru a putea compara morfologia hipofizei normale cu aspectul microscopic al diferitelor tipuri de adenoame hipofizare.

Rezultate. Din totalul de cazuri evaluate, 43% au fost de tip acidofil, 17% – de tip bazofil, 18% – de tip cromofob și 22% – de tip mixt. Din numărul total de cazuri cu pattern de creștere solid, 27% au fost acidofile, 3% – bazofile, 17% – cromofobe și 23% – mixte. Din totalul cazurilor mixte, cu pattern solid, 67% au prezentat o componentă celulară constituită din celulele acidofile și cromofobe (AC), 22% au fost de tip bazofil-cromofob (BC), și doar 11% – de tip acidofil-bazofil (AB). În ceea ce privește pattern-ul papilar, 32% dintre cazuri au fost adenoame hipofizare de tip acidofil, 37% – de tip bazofil, 11% – de tip cromofob și 16% – de tip mixt. Pattern-ul trabecular s-a întâlnit în 8% dintre cazuri. Dintre acestea, 60% au fost de tip acidofil, 20% – de tip bazofil și 20% – de tip cromofob. Nu s-a observat prezența pattern-ului trabecular în cazul adenoamelor hipofizare mixte.

Concluzii. Profilul morfologic al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova corespunde cu cel din România, fiind dominat de combinațiile de pattern-uri solid, acidofil și papilar bazofil. Pattern-ul cromofob a fost mai des întâlnit la cazurile din Republica Moldova față de cele din Europa și SUA.

Cuvinte cheie: adenom hipofizar, acidofil, bazofil, cromofob, profil morfologic.

Introducere

Adenoamele hipofizare reprezintă o patologie distinctă în cadrul tumorilor cutiei craniene. Heterogenitatea celulară a hipofizei normale face dificilă stabilirea unui diagnostic complet doar în baza colorațiilor histologice uzuale; cu toate acestea, metoda rămâne a fi obligatorie și orientează spre selectarea cazurilor pentru realizarea profilului hormonal. Tinctorialitatea celulară și pattern-ul de creștere sunt principalele criterii de evaluare histopatologică convențională a adenoamelor hipofizare. Recent, a fost demonstrat că variabilitatea morfologică a adenoamelor hipofizare depinde și de zona geografică [1].

Luând în considerație cele trei criterii importante pentru caracterizarea mai exactă a adenoamelor hipofizare (tinctorialitatea, pattern-ul de creștere și zona geografică), scopul studiului actual a fost de a evalua morfologic adenoamele hipofizare, cu identificarea particularităților legate de tipul histopatologic și pattern-ul de creștere, predominante în Republica Moldova.

Material și metode

Studiul a fost efectuat la Catedra de morfopatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 2012-2015. Protocolul de cercetare a trecut aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării (proces-verbal nr. 52 din 08.06.15).

pituitary adenomas also depends on the geographical area, a fact that has actually been reported by contemporary literature. The aim of the study was the morphological evaluation of pituitary adenomas in the Republic of Moldova accompanied by the identification of peculiarities related to the histopathologic type and the growth pattern predominant in this zone.

Material and methods. The 96 cases included in our study have been microscopically investigated on specimen coloured with eosin haematoxylin by three experienced pathologists according to WHO recommendations. Out of these, ten cases were represented by normal pituitary tissue to make it possible to compare the typical pituitary morphology with the microscopic appearance of various types of pituitary adenomas.

Results. Out of the total number of cases, 43% were of the acidophilic type, 17% – of the basophile type, 18% – of the chromophobic type and 22% – of the mixed type. Out of the total number of cases with solid growth pattern, 27% were of the acidophilic type, 3% – of the basophile type, 17% – of the chromophobic type and 23% – of the mixed type. Out of the total number of cases with solid pattern, 67% presented a cellular consistence formed from Acidophilic and Chromophobe cells (AC), 22% were of Basophile-Chromophobe type (BC) and only 11% were of Acidophilic-Basophile (AB) type. Regarding the papillary pattern, 32% of cases were pituitary adenomas of the acidophilic type, 37% – of the basophile type, 11% – of the chromophobe type, and 16% – of the mixed type. The trabecular pattern was found in 8% of all the cases. Out of these, 60% were of the acidophilic type, 20% – of the basophile type and 20% – of the chromophobe type. The presence of the trabecular pattern in mixed pituitary adenomas has not been noticed.

Conclusions. The morphological profile of pituitary adenomas in the Republic of Moldova is dominated by combinations of acidophilic solid and papillary basophile patterns and corresponds to the one in Romania. The chromophobe pattern has a higher frequency in the Republic of Moldova than in Europe and the USA.

Key words: pituitary adenoma, acidophilic, basophilic, chromophobe, morphological profile.

Introduction

The pituitary adenomas represent a distinct pathology of skull tumors. Heterogeneity of the normal pituitary gland makes it difficult to establish a complete hormonal cellular diagnosis only on the basis of common histological colouring. In order to accurately predict the type of hormone secretion it became necessary to evaluate the routine conventional methods and the highly specific immunohistochemical ones. Cells tinctoriality and growth pattern are the main criteria of conventional histopathological evaluation of pituitary adenomas. The morphological variability of pituitary adenomas also depends on the geographical area, a fact that has actually been reported by contemporary literature [1].

The aim of the present study was the morphological evaluation of pituitary adenomas in the Republic of Moldova accompanied by the identification of peculiarities related to the

În studiu au fost incluse 96 de probe, provenite de la 96 de pacienți, care au fost evaluate microscopic pe specimene colorate cu hematoxilină și eozină. Specimenele au fost caracterizate de către trei patologi experimentați, în mod autonom, conform recomandărilor OMS. Din cele 96 de probe, 10 au provenit din țesut hipofizar normal, procedeu necesar pentru a compara aspectul microscopic al hipofizei normale cu cel al adenoamelor hipofizare.

Eșantioanele studiate au provenit din piesele operatorii (adenoame hipofizare înlăturate chirurgical), care au fost fixate în sol. formalină 4%, tamponată la un pH 7,2 timp de 48-72 de ore și incluzionate în parafină prin tehnica histologică uzuală, folosind sistemul standardizat și automatizat *Thermo Shandon* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, SUA). Microscopia s-a efectuat cu ajutorul microscopului optic *Nikon Eclipse E600* (Nikon Corporation, Tokyo, Japonia), imaginile fiind preluate cu ajutorul camerei digitale *Coolpix 950* în format *jpeg*.

Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative (%).

Rezultate

Țesutul de hipofiză normală a derivat, în majoritatea cazurilor, de la nivelul adenohipofizei; doar două specimene au prezentat țesut de neurohipofiză. Celulele adenohipofizei au fost aranjate în cuiburi, fiind demarcate de o rețea omogenă de țesut conjunctiv și o rețea foarte bine dezvoltată de capilare sanguine (Fig. 1a). Structura normală a adenohipofizei a respectat heterogenitatea celulară obișnuită, fiind formată din celule acidofile, bazofile și cromofobe, dispuse în grupuri (Fig. 1b). Rețeaua vasculară a fost alcătuită din capilare cu lumen larg, delimitată de celule endoteliale, densitatea vasculară fiind semnificativ ridicată (Fig. 1c).

Adenoamele hipofizare au fost caracterizate prin dezorganizare arhitecturală și prin predominanța sau absența unuia sau mai multor tipuri celulare specifice unei hipofize normale. Din aceste motive, evaluarea histopatologică a avut drept criteriu de încadrare pattern-ul morfologic tumoral (difuz sau compact, papilar, trabecular, fusiform și alveolar) și tinctoria-

histopatologic type and the growth pattern predominant in this zone. For more accurate characterization we took into account the three important criteria: tinctoriality, growth pattern and geographical zone.

Material and methods

The research was carried out at the Chair of morphopathology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy during the 2012-2015 periods. The research protocol has got the Research Ethics Committee approval (minutes no. 52 of 08.06.2015).

The 96 cases included in our study have been microscopically investigated on specimen coloured with eosin haematoxylin by three experienced pathologists according to WHO recommendations. Out of these ten cases were represented by normal pituitary tissue to make it possible to compare the typical pituitary morphology with the microscopic appearance of various types of pituitary adenomas.

The studied samples were taken from the postoperative pieces (surgically removed pituitary adenomas), which were set in a 4% formalin solution buffered at pH 7.2 for 48-72 hours and included into paraffin using the common histological technique *Thermo Shandon* standardized and automated system (*Thermo Fisher Scientific Inc.*, Waltham, MA, USA). The microscopy was performed using *Nikon Eclipse E600* microscope (*Nikon Corporation*, Tokyo, Japan), the images being taken with *Coolpix 950* digital camera in JPEG format. The data are presented as absolute and relative values (%).

Results

The normal pituitary tissue originates, mostly, from the adenohypophysis, and only two specimens enclosed neurohypophysis tissue. Adenohypophysis cells were arranged in nests being demarcated by a homogeneous network of connective tissue and a well-developed capillaries network (Fig. 1a). The adenohypophysis normal structure respected the customary cellular heterogeneity, consisting of acidophilic, basophilic and chromophobe cells, arranged in groups

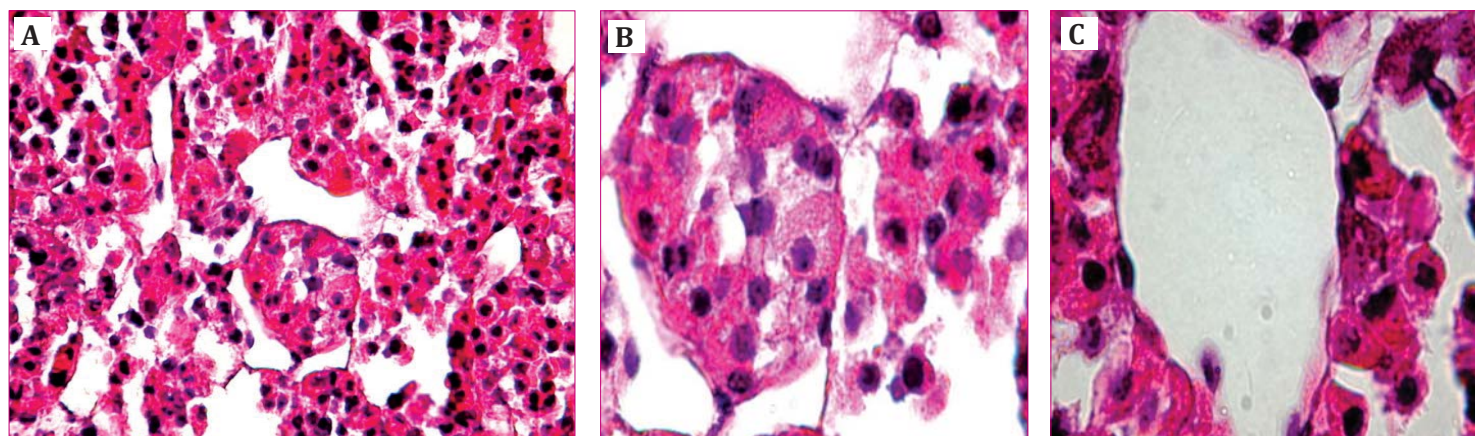


Fig. 1 Aspecte histologice ale hipofizei umane normale raportate la morfologia cuiburilor de celule endocrine (a), tinctorialitatea celulară (b) și rețeaua vasculară (c).

Fig. 1 The normal histological aspects of human pituitary gland related to the morphology of endocrine cells nests (a), cell tinctoriality (b) and vasculature (c).

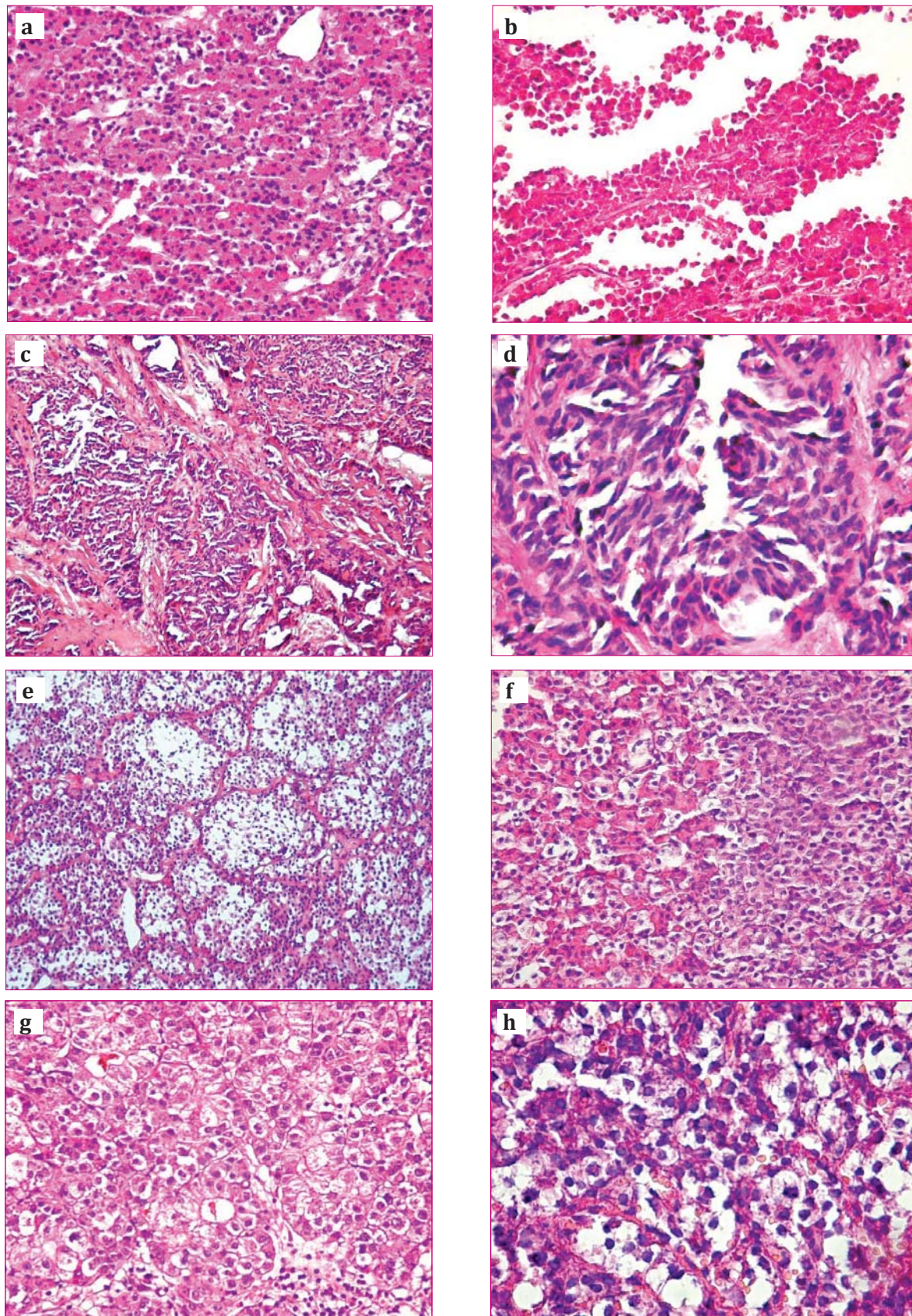


Fig. 2 Pattern-uri de creștere în adenoamele hipofizare: solid (a), papilar (b), trabecular (c), fusiform (d), alveolar (e) și mixt – AB (f), AC (g) și BC (h).

Fig. 2 Pituitary adenomas growth patterns: solid (a), papillar (b), trabecular (c), fusiform (d), alveolar (e), mixed – AB (f), AC (g) and BC (h).

litatea celulelor din structura adenoamelor hipofizare (acidofile, bazofile, cromofobe).

Pattern-ul de creștere

Astfel, din cele 86 de cazuri de adenoame hipofizare, 30 au avut un pattern difuz (solid), (Fig. 2a), 34 au fost de tip papilar (Fig. 2b), 10 – de tip trabecular (Fig. 2c), 3 au inclus arii cu celule fusiforme (Fig. 2d), 5 au avut un aspect alveolar (Fig. 2 e) și 31 au avut un pattern mixt. Pentru pattern-ul mixt, am constatat următoarele variante: acidofil-bazofil (AB, Fig. 2f), acidofil-cromofob (AC, Fig. 2g) și bazofil-cromofob (BC, Fig. 2h).

Din numărul total de cazuri cu pattern de creștere solid, 27% au fost de tip acidofil, 4% – de tip bazofil, 17% – de tip cromofob și 23% – de tip mixt. Din totalul cazurilor mixte cu pattern solid, 67% au prezentat o componență celulară constituită din celule acidofile și cromofobe (AC), 22% au fost de tip bazofil-cromofob (BC) și doar 11% – de tip acidofil-bazofil (AB).

În ceea ce privește pattern-ul papilar, 32% dintre cazuri au fost adenoame hipofizare de tip acidofil, 37% – de tip bazofil, 10% – de tip cromofob și 16% – de tip mixt. În cadrul celor de tip mixt, cu pattern papilar, 66% au fost de tip BC, pe când 33% – de tip AC.

Pattern-ul trabecular s-a constatat în 8% din totalul cazurilor. Dintre acestea, 60% au fost de tip acidofil, 20% – de tip bazofil și 20% – de tip cromofob. În cazul adenoamelor hipofizare mixte, nu s-a observat prezența pattern-ului trabecular.

Celelalte două tipuri de creștere – pattern-ul alveolar și cel fusiform – au fost întâlnite în proporții egale în studiul nostru. Fiecare dintre acestea au reprezentat 5% din numărul total.

Pentru cazurile cu pattern de creștere fusiform, distribuția a fost egală între tipurile acidofil, bazofil și cromofob și nu s-a vizualizat în grupul adenoamelor hipofizare de tip mixt. În schimb, tipul alveolar a fost specific adenoamelor hipofizare cromofobe (67%) și mixte (33%), fiind absent în tipurile histopatologice acidofil și bazofil.

Evaluarea în funcție de tinctorialitatea celulară

Conform tinctorialității celulare, adenoamele hipofizare incluse în studiu au fost clasificate în acidofile, bazofile, cromofobe și mixte.

Din totalul de cazuri evaluate, 43% au fost de tip acidofil, 17% – de tip bazofil, 18% – de tip cromofob și 22% – de tip mixt.

Adenoamele hipofizare de tip acidofil au fost constituite din celule tumorale cu citoplasmă intens acidofilă, granulară, nucleu rotund eucromatic, raportul nucleu-citoplasmatic fiind în favoarea citoplasmei (Fig. 5a). Au fost observate celule acidofile de dimensiuni mari, de formă rotundă, ovalară sau poligonală, cu limitele bine definite, dispuse relativ compact și fiind organizate sub formă de plaje tumorale (Fig. 5b) sau de grupuri mici, asociate axului papilar (Fig. 5c).

Specimenele de adenoame hipofizare cu celule bazofile au fost constituite din grupuri de celule de dimensiuni mici, cu citoplasmă bazofilă granulară și nucleu rotund, intens colorat. Majoritatea celulelor au fost grupate în arii compacte, separate de o cantitate redusă de țesut conjunctiv (Fig. 6a). Adenoamele hipofizare cu celule cromofobe au fost constituite din

(Fig. 1b). Vascular network was fashioned of large lumen capillaries, bounded by endothelial cells, vascular density being significantly high (Fig. 1c).

Pituitary adenomas were characterized by architectural disruption and dominance or absence of one or more specific cells types of a normal pituitary. For these reasons, histopathological evaluation had as integration criteria the tumoral morphological pattern (diffuse or compact, papillary, trabecular, fusiform and cellular) and cellular tinctoriality in pituitary adenomas structure (acidophilic, basophilic, chromophobe).

Growth pattern

Thus, out of the 86 of pituitary adenomas cases, 30 had a diffuse pattern (solid) (Fig. 2a), 34 had papillary pattern (Fig. 2b), 10 had a trabecular pattern (Fig. 2c), 3 included spindle cell areas (Fig. 2d), 5 had an alveolar appearance (Fig. 2e) and 31 had a mixed pattern. For the mixed pattern, we found the following variants: acidophilic-basophil (AB, Fig. 2f), acidophilic-chromophobe (AC, Fig. 2g), and basophil-chromophobe (BC, Fig. 2h).

Out of the total number of cases with solid growth pattern, 27% were of the acidophilic type, 4% – of the basophile type, 17% – of the chromophobic type and 23% – of the mixed type. Out of the total amount of cases with solid pattern, 67% presented a cellular consistence formed from Acidophilic and Chromophobe cells (AC), 22% were of Basophile-Chromophobe type (BC) and only 11% were of Acidophilic-Basophile (AB) type. Regarding the papillary pattern, 32% of cases were pituitary adenomas of the acidophilic type, 37% – of the basophile type, 11% – of the cromophobe type, and 16% – of the mixed type. Within the mixed type, with papillary pattern, 66% were of the BC type, while 33% – of the AC type.

The trabecular pattern was found in 8% of cases. Out of these, 60% were of the acidophilic type, 20% – of the basophile type and 20% – of the cromophobe type. The presence of the trabecular pattern in mixed pituitary adenomas has not been observed.

The other two growth types – the alveolar pattern and the fusiform one were found in equal proportions. Each of them represented 5% of the total number.

There was an equal distribution between acidophilic, basophilic and chromophobe types within the spindly growth pattern cases, and was not viewed in mixed pituitary adenoma type. On the other hand, the alveolar type was specific for chromophobe (67%) and mixed (33%) pituitary adenomas, being absent in acidophilic and basophilic histopathological types.

Evaluation according to the cell tinctoriality

According to the cell tinctoriality, pituitary adenomas, included in the study were classified into acidophil, basophil, chromophobe and mixed types.

Out of the total evaluated cases, 43% were of the acidophilic type, 17% – of the basophil type, 18% – of the chromophobe type and 22% – of the mixed type.

The pituitary adenomas acidophilic type were constituted of tumor cells with granular, intense acidophile cytoplasm, eucromatic round core, nuclear-cytoplasmic ratio being in

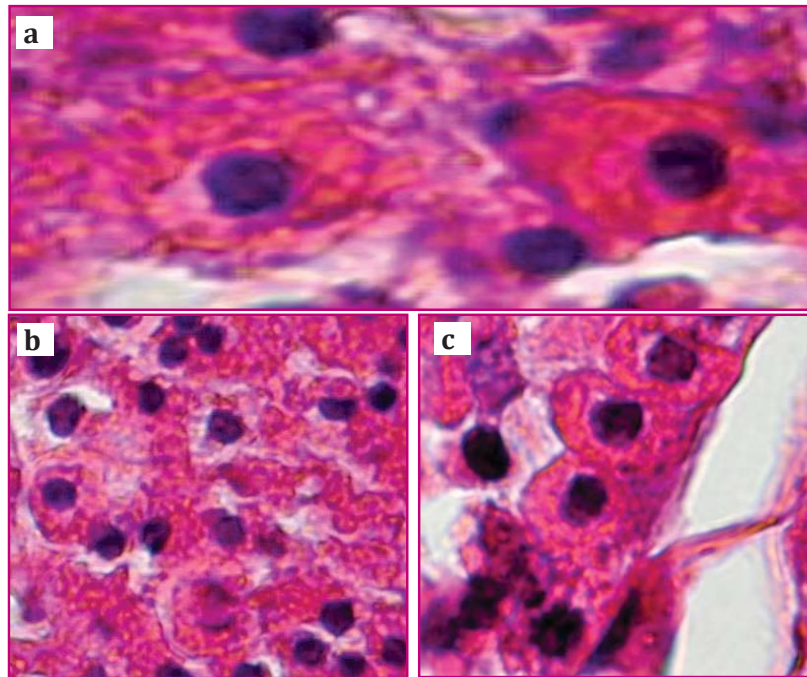


Fig. 3 Microscopia adenomului hipofizar de tip acidofil (a, b, c).

Fig. 3 Acidophilic pituitary adenoma type microscopy (a, b, c).

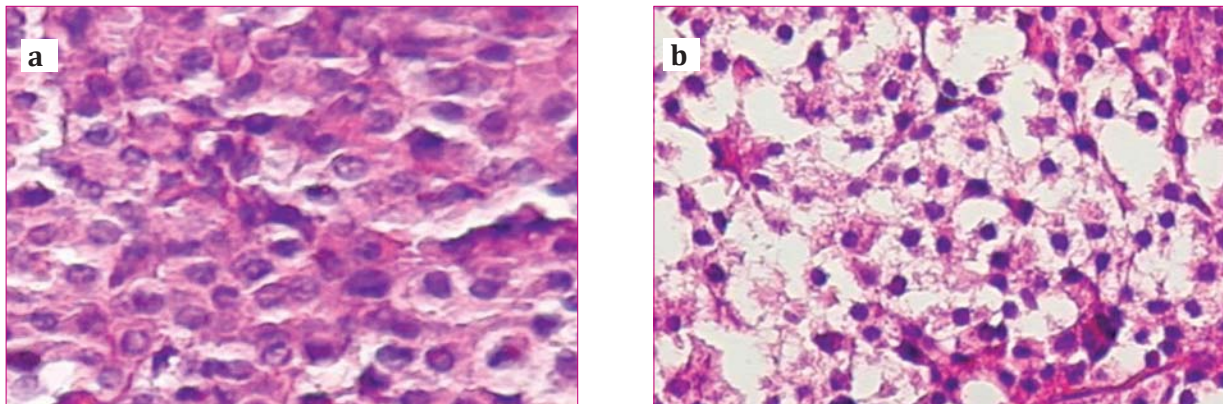


Fig. 4 Aspectul histopatologic al adenoamelor hipofizare de tip bazofil (a) și cromofob (b).

Fig. 4 Histopathologic appearance of basophil pituitary adenomas type (a) and chromophobe pituitary adenomas type (b).

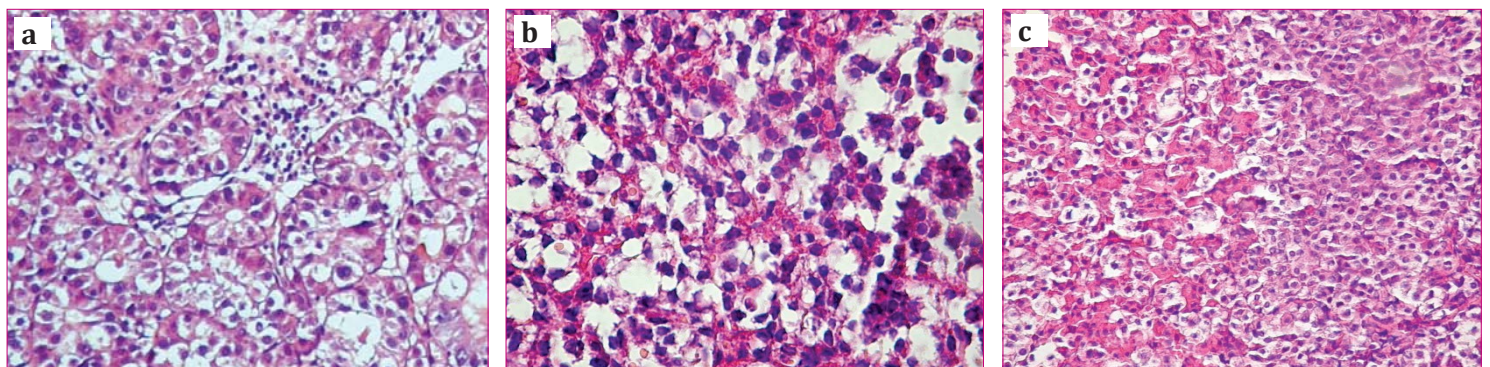


Fig. 5 Adenoame hipofizare mixte: AC (a), BC (b) și AB (c). De remarcat proporția redusă a componentei cromofobe și predominanța componentelor acidofile sau bazofile. În cazurile de adenoame de tip AB, proporția celor două componente a fost aproximativ egală.

Fig. 5 Mixed pituitary adenomas: AC (a), BC (b) and AB (c). Note the low percentage of chromophobe and dominance of the acidophil or basophil components. In AB adenoma cases, the ratio of the two components was approximately equal.

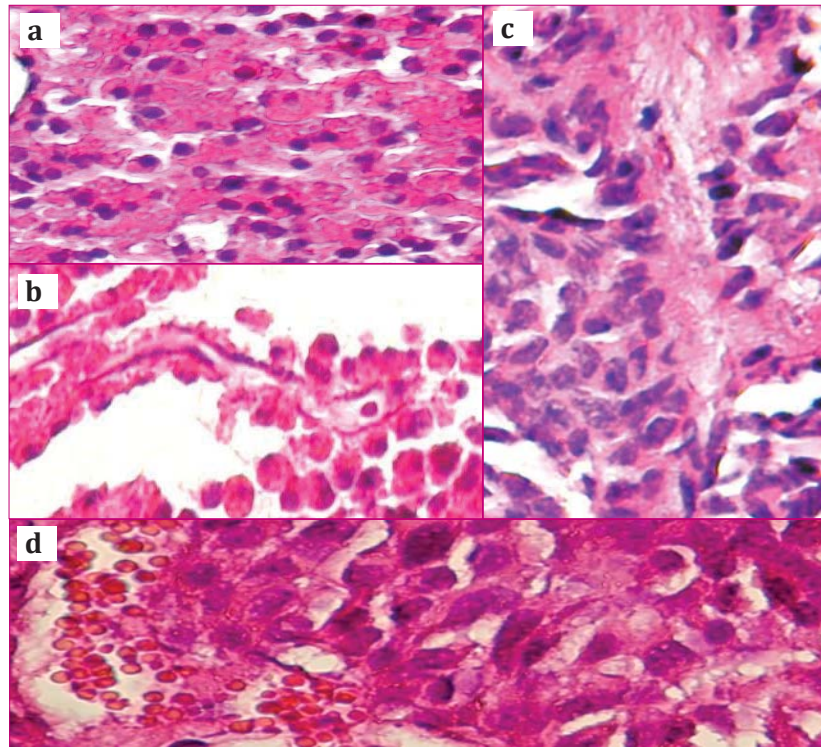


Fig. 6 Adenoame hipofizare acidofile cu pattern de creștere solid și număr redus de vase sangvine (a), papilar (b), trabecular (c), fusiform (d).

Fig. 6 Acidophil pituitary adenomas with solid growth pattern and a small amount of blood vessels (a), papillar (b), trabecular (c), fusiform (d).

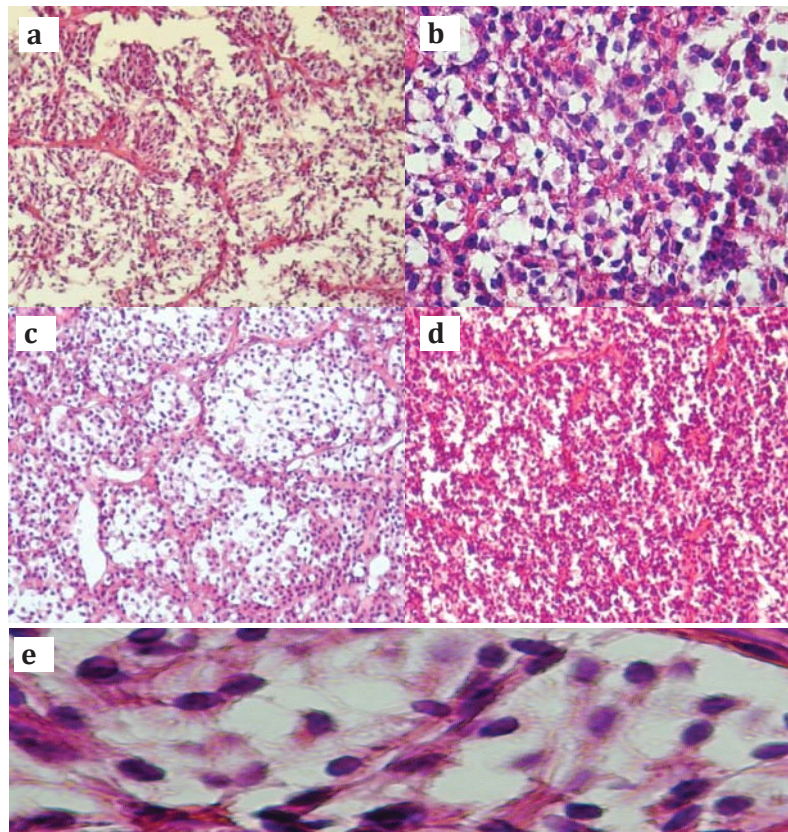


Fig. 7 Adenoame hipofizare cromofobe cu pattern de creștere papilar (a), solid (b), alveolar (c), trabecular (d) și fusiform (e).

Fig. 7 Chromophobe pituitary adenomas with papillary growth pattern (a) solid (b), alveolar (c), trabecular (d) and spindle (e).

celule cu citoplasmă clară, nucleu rotund sau ovalar, dispus, de cele mai multe ori, excentric (Fig. 6b).

Adenoamele hipofizare mixte au fost constituite, cel mai frecvent, din arii de celule.

Clasificarea adenoamelor hipofizare în acidofile, bazofile, cromofobe și mixte a fost dublată de prezența unei heterogenități a pattern-ului de creștere în cadrul fiecărui subgrup acidofil (Fig. 7a), bazofil (Fig. 7b) sau mixt cu arii de celule tumorale cromofobe. Într-un număr redus de cazuri s-a observat tipul de adenom hipofizar mixt, acidofil-bazofil (Fig. 7c).

Peste jumătate din cazurile de adenoame hipofizare cu celule acidofile (58%) 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, decelabile la examenul histopatologic, comparativ cu hipofiza normală. Ca frecvență, pattern-ul 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.

Pattern-ul trabecular a reprezentat 12% din totalul adenoamelor acidofile, iar pattern-ul fusiform – doar 4%.

Adenoamele hipofizare cu celule bazofile au reprezentat un grup aparte din punct de vedere histopatologic. Tipul papilar a predominat pentru adenoamele hipofizare cu celule bazofile (70% din numărul total de cazuri). Restul de 30% a fost împărțit în proporții egale (10% fiecare) între tipurile solid, trabecular și fusiform.

Adenoamele cu celule cromofobe au fost foarte heterogene din punct de vedere al pattern-ului de creștere. Dacă pentru adenoamele bazofile, pattern-ul papilar poate fi considerat specific, printre cele cromofobe acesta a fost întâlnit doar în 18%, pattern-ul solid aici fiind predominant (45%). Tipul alveolar (18%), trabecular (9%) și cel fusiform (9%) au completat tabloul heterogen al adenoamelor hipofizare de tip cromofob.

Adenoamele hipofizare de tip mixt au fost definite ca un amestec de celule acidofile, bazofile și cromofobe. În studiul de față, au fost înregistrate 3 tipuri de adenoame hipofizare mixte: cele care conțin celule acidofile și bazofile (AB), adenoame cu celule predominant acidofile, mixate cu celule cromofobe (AC) și adenoame mixte, predominant cu celule bazofile, însoțite de prezența celulelor cromofobe (BC). Tipul AC a reprezentat 61% din totalul adenoamelor mixte, fiind urmat de tipul BC (31%) și AB (8%).

Discuții

Adenoamele hipofizare reprezintă aproximativ 10-15% din totalul tumorilor diagnosticate la nivel cerebral [2]. Mai frecvent sunt afectate femeile [3]. Identificarea adenoamelor hipofizare în copilărie este extrem de rară, însă, atunci când se întâmplă, ele se comportă mult mai agresiv, comparativ cu vârsta adultă [4].

Clasificarea adenoamelor hipofizare doar în baza diagnosticului histopatologic convențional nu mai este, în prezent, acceptată fără realizarea profilului hormonal prin metoda imunohistochimică. Totuși, diagnosticul inițial rămâne un aspect important în evaluarea adenoamelor hipofizare.

cytoplasm's favor (Fig. 5a). Large round, oval or polygonal acidophil cells were observed, with well-defined limits. They were arranged relatively compactly being organized as tumor plots (Fig. 5b) or small groups associated to papillary shaft (Fig. 5c).

Basophil cells pituitary adenomas specimens were composed of groups of small cells with basophil granular cytoplasm and intensely colored round nucleus. Most of the cells were grouped in compact areas, separated by a small quantity of connective tissue (Fig. 6a). Chromophobe cell pituitary adenomas contained clear cytoplasm, round or oval eccentric nuclei (Fig. 6b). Mixed pituitary adenomas were usually constituted of cellular areas.

Classification of pituitary adenomas in acidophilic, basophilic, chromophobe and mixed types was doubled by the presence of a heterogeneous growth pattern within each acidophilic (Fig. 7a), and basophilic subgroup (Fig. 7b) or mixed with areas of chromophobe cells tumor. In a few cases, mixed basophil-acidophilic pituitary adenoma type has been observed (Fig. 7c).

More than half of the acidophil cell pituitary adenomas (58%) showed a solid growth pattern, with tumoral areas of acidophilic cells, disposed compactly without interposed connective tissue and poor capillary mesh contrasting to normal pituitary. As for frequency, the solid pattern (diffuse) was followed by the papillary pattern, met in 23% of cases of pituitary adenomas with acidophilic cells. Fine, well vascularized connective axes were coated with 2-4 rows of acidophilic cytoplasm cells. Trabecular pattern accounted 12% of all acidophilic adenomas and fusiform pattern – only 4%.

Basophil cells pituitary adenomas, in histopathological terms, represent a special group of tumors. Papillary type prevailed in basophil cells pituitary adenomas (70% of cases). The remaining 30% were divided in equal proportions (10% each) between solid, trabecular and fusiform types.

In terms of the growth pattern, chromophobe cell adenomas were very heterogeneous. If for basophil adenomas, papillary pattern can be considered specific, among the chromophobe type it was found only in 18%, the solid pattern being here predominant (45%). The chromophobe pituitary adenoma heterogeneity was completed by the following types: alveolar (18%), trabecular (9%) and spindle (9%). Mixed pituitary adenomas types were defined as a mixture of acidophil, basophils and chromophobe cells.

Three types of mixed pituitary adenomas have been registered in the present study: those containing acidophilic and basophilic cells (AB), predominantly acidophilic cell adenomas, chromophobe cells mixed adenomas (AC) and predominantly basophilic cell mixed adenomas, accompanied by the presence of chromophobe cells (BC). AC type represented 61% of mixed adenomas, being followed by the BC (31%) and BA (8%) types.

Discussion

Pituitary adenomas represent 10-15% of the total diagnosed brain tumor [2]. Women are affected more commonly [3]. Identification of pituitary adenomas in childhood period

Morfologic, adenoamele hipofizare sunt constituite din celulele acidofile, bazofile și cromofobe, iar pentru adenoamele hipofizare mixte, combinații ale celor trei tipuri de celule pot fi întâlnite în proporții variabile.

Evaluarea histopatologică, realizată în cadrul prezentului studiu, este o premieră pentru Republica Moldova. Cercetarea dată, efectuată pe un număr mare de cazuri, a descris exhaustiv adenoamele hipofizare din punct de vedere morfologic, fiind completată, bineînțeles, și de aprecierea profilului hormonal al tumorilor.

Astfel, pattern-ul solid de creștere a fost caracterizat prin predominanța celulelor acidofile și, într-o mică măsură, a celor cromofobe și bazofile. În schimb, adenoamele hipofizare de tip papilar au fost constituite predominant din celule bazofile. Tipul alveolar a inclus adenoamele hipofizare cu celule predominant cromofobe. În tipul trabecular, proporția celor trei tipuri celulare a fost aproximativ egală.

Tinctorialitatea celulară de tip acidofil a predominat în lotul de adenoame hipofizare din aria Republicii Moldova. Aceasta este în concordanță cu datele raportate anterior de Bălinișteanu B. și colab. (2011) care, dintr-un număr total de 142 de adenoame hipofizare, colectate în România, au diagnosticat 104 cazuri de adenoame de tip acidofil [5]. De asemenea, aceiași autori au prezentat pattern-ul de creștere difuz ca fiind predominant în aproximativ 59% din totalul cazurilor – un procent apropiat de cel estimat pentru cazurile raportate din Republica Moldova.

Discordanțe în ceea ce privește celelalte pattern-uri de creștere s-au înregistrat pentru tipul papilar, acesta fiind mai frecvent în Republica Moldova, comparativ cu România. De asemenea, numărul cazurilor de adenoame hipofizare cu celule cromofobe a fost semnificativ mai mare în lotul din Republica Moldova, comparativ cu cel raportat în România.

Aspectul de predominanță a celulelor cromofobe a fost raportat și de alți autori. În 1992, Felix I. și colab. au raportat un număr similar (~30%) de adenoame hipofizare cromofobe cu cel de adenoame cu celule acidofile, însă asemenea comunicări sunt extrem de rare [6].

Datele de mai sus sugerează influența tipului celular asupra pattern-ului de creștere al adenoamelor hipofizare.

Recent, Monsalvez E. și colab. (2014) au publicat date referitoare la corelația dintre pattern-ul de creștere, aspectele histopatologice și parametrii clinici. Autorii au demonstrat existența unei corelații de grad mediu dintre pattern-ul de creștere preoperatoriu și cel postoperatoriu, precum și asocierea statistic semnificativă dintre acesta și vârstă sau sex. Aspecte referitoare la tinctorialitatea celulară sau pattern-ul de creștere histopatologic nu au fost raportate în acest studiu [7].

Clasificarea histopatologică dependentă de tinctorialitate sau pattern-ul de creștere a fost declarată ca fiind inutilă din cauza corelației slabe dintre aspectele microscopice și profilul hormonal al adenoamelor hipofizare.

Impactul slab al clasificării histopatologice convenționale nu a inclus, însă, corelația cu alți potențiali factori de prognostic și/sau terapeutici, care ar putea avea anumite implicații în patogeniza adenoamelor hipofizare. Considerațiile inițiale,

is extremely rare, but when it happens, they behave more aggressively compared to adult age [4].

Classification of pituitary adenomas, just under conventional histopathological diagnosis sin not accepted currently, without hormonal profiling by immunohistochemistry. However, the initial diagnosis remains important in the pituitary adenomas evaluation. Morphologically, pituitary adenomas consist of acidophil, basophil and chromophobe cells, and mixed pituitary adenomas comprise the three cell types found in varying proportions.

Histopathological assessment, performed in this study, is a premiere for Republic of Moldova. This research, being carried out on a large number of cases described exhaustively pituitary adenomas in terms of morphology, supplemented, of course, by the hormonal profile of tumors. Thus, the solid growth pattern was characterized by the predominance of acidophilic cells and, to a lesser extent the chromophobe and basophils. Instead, papillary pituitary adenoma types were predominantly composed of basophil cells. Alveolar type included predominantly pituitary adenomas with chromophobe cell. In the trabecular type, the proportion of the three cell types was approximately equal.

Pituitary adenomas with acidophilic cell type tinctoriality prevailed in the area of the Republic of Moldova. It is in concordance with the previously reported data by Balinisteanu B. *et al.* (2011), who had diagnosed 104 cases of acidophile adenomas type from the total number of 142 pituitary adenomas collected in Romania [5]. Also, the same authors showed the diffuse growth pattern as prevalent in approximately 59% of cases – similar to those reported in Republic of Moldova.

Regarding other growth patterns, discrepancies for papillary type were recorded, which is more common in Moldova compared to Romania. Also the number of cases of chromophobe cell pituitary adenomas was significantly higher in Moldova compared to those reported in Romania.

The chromophobe cell predominance was also reported by other authors. In 1992, Felix I. *et al.* reported a similar number of chromophobe and acidophil pituitary adenomas (~30%), but such communications are extremely rare [6].

The above data suggests the influence of the cell type on the pituitary adenomas growth pattern.

Recently, Monsalvez E. *et al.* (2014) published data related to the correlation between the growth pattern, histopathological aspects and clinical parameters. The authors demonstrated a medium grade correlation between the preoperative and the postoperative growth patterns as well as the statistically significant association between it and the age or sex. Issues related to cell tinctoriality or histopathological growth pattern were not reported in this study [7].

Histopathological classification depending on tinctoriality or growth pattern was declared as unnecessary because of the weak correlation between microscopic aspects and hormonal profile of pituitary adenomas.

Weak impact of conventional histopathological classification does not include, on the other hand, the correlation with other potential prognostic and/or therapeutic agents that could have some implications in the pathogenesis of pituitary

conform cărora adenoamele hipofizare cu celule acidofile secretă predominant GH, iar cele cromofobe sunt non secretorii (nule), au fost demontate de profilul imunohistochimic, care le-a contrazis parțial [1].

În prezent, nu există date referitoare la corelația dintre indexul de proliferare, tipurile citologice și pattern-ul de creștere în adenoamele hipofizare, fapt ce necesită studii prospective suplimentare.

Concluzii

1) Profilul morfologic al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova a fost dominat de combinațiile de pattern-uri solid acidofil și papilar bazofil.

2) Pattern-ul cromofob a fost mai des întâlnit la cazurile din Republica Moldova.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

adenomas. Initial considerations, whereby acidophil cell pituitary adenomas secrete predominantly GH, and the chromophobe ones are non-secretor (null) were dismantled by immunohistochemical profile that partially contradicted them [1].

Currently, no data on the correlation between the proliferation index, cytologic types and pattern of growth in pituitary adenomas, which requires further prospective studies.

Conclusions

1) The morphological profile of pituitary adenomas in the Republic of Moldova is dominated by combinations of acidophilic solid and papillary basophile patterns.

2) The chromophobe pattern has a higher frequency in the Republic of Moldova.

Conflict of interests

The author declares no financial or non-financial conflict of interests.

Referințe / references

1. Cîmpean A., Melnic E., Bălinișteanu B., Corlan A., Coculescu M., Rusu S., Raica M. Geographic-related differences of pituitary adenomas hormone profile: analysis of two groups coming from Southeastern and Eastern Europe. *International Journal of Endocrinology*, 2015; article ID 192094, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/192094>
2. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2004-2008. *Hinsdale, Ill: CBTRUS*, 2012.
3. Thorner M., Vance M., Laws E. Jr. *et al.* The anterior pituitary. In: Wilson J., Foster D., Kronenberg H., Larsen P. (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1998: 249-340.
4. Jagannathan J., Dumont A., Jane J. Jr. Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res*, 2006; 34: 83-104.
5. Bălinișteanu B., Ceaușu R., Cîmpean A., Baciu I., Băculescu N., Coculescu M., Raica M. Conventional examination vs. immunohistochemistry in the prediction of hormone profile of pituitary adenomas. An analysis on 142 cases. *Rom J Morphol Embryol*, 2011; 52 (Suppl. 3): 1041-5.
6. Félix I., Rodríguez Mendoza L., Guinto G., Torres Corzo J., Wustehaus C. 120 biopsies of pituitary adenomas studied by immunohistochemistry and electron microscopy. A clinico-pathological correlation. *Gac Med Mex*, 1992; 128 (3): 289-95.
7. Monsalves E., Larjani S., Loyola Godoy B., Juraschka K., Carvalho F., Kucharczyk W., Kulkarni A., Mete O., Gentili F., Ezzat S., Zadeh G. Growth patterns of pituitary adenomas and histopathological correlates. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99 (4): 1330-8.