

# بررسی ایمونوهیستوشیمی آدنوم‌های هیپوفیز و مقایسه آن با تظاهرات بالینی در ۱۰۲ نمونه بلوک پارافینی

## چکیده

طبقه‌بندی معمولی آدنوم‌های هیپوفیز برای تعیین نوع سلول‌های آدنوم هیپوفیز و عمل‌کرد آن‌ها کافی نبوده و گاهی عدم تطابق بالینی با نوع سلول‌های مترشحه مشاهده می‌شود. علاوه بر آن در بعضی از آدنوم‌های هیپوفیز میزان ترشح در خون بسیار کم بوده و سطح خونی هورمون غیرقابل تشخیص می‌باشد. هدف اصلی در این مطالعه تعیین نوع ترشح سلول‌ها در آدنوم‌های هیپوفیز براساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی و سپس مقایسه آن با علائم بالینی بیمار بوده است. همچنین مقایسه‌ای بین طبقه‌بندی براساس ایمونوهیستوشیمی و طبقه‌بندی مورفولوژی (رنگ‌آمیزی همتوکسیلین ائوزین) انجام گردید. در این مطالعه ۱۰۲ بلوک پارافینی با تشخیص آدنوم هیپوفیز که دارای شاخص هورمونی GH, LH, PRL, ACTH, TSH, FSH بودند و با روش ایمونوپراکسیداز رنگ‌آمیزی شدند و علائم بالینی بیماران نیز از پرونده‌های آن‌ها استخراج گردید. سپس نتایج مورد مقایسه قرار گرفت. محدوده سنی بیماران ۱۰ تا ۶۷ سال (میانگین ۳۹/۲۵) و نسبت زن به مرد ۱۰ به ۷ بود. بیست‌وشش‌ونیم درصد آدنوم‌ها غیر عمل‌کردی، ۱۴/۷٪ تولید کننده GH، ۰/۸٪ تولید کننده PRL، ۴/۹٪ تولید کننده ACTH، ۲٪ تولید کننده TSH و ۴۸/۱٪ تولید کننده چند هورمون بوده‌اند. بین آدنوم‌های اسیدوفیل با ترشح PRL و GH و نیز آدنوم‌های بازوفیل با ترشح ACTH و آدنوم‌های کروموفوب با ترشح PRL و GH، ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت ( $P < 0.05$ ) و در سایر موارد ارتباطی مشاهده نشد. به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت از آن جا که در موارد زیادی از آدنوم‌های هیپوفیز، رابطه معنی‌داری بین نوع هورمون‌های مترشحه با نوع مورفولوژیک آدنوم در رنگ‌آمیزی همتوکسیلین - ائوزین وجود نداشت، به نظر می‌رسد رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای تقسیم‌بندی آدنوم‌ها به عنوان یک راهنمای مهم در تشخیص صحیح و درمان مناسب ضروری باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- آدنوم هیپوفیز ۲- ایمونوهیستوشیمی

۳- GH, PRL, FSH, LH, TSH, ACTH

I دکتر سیدمحمد توانگر

I دکتر سعیده سروریان

\*دکتر باقر لاریجانی II

III دکتر محسن نبیونی

IV دکتر فاطمه بندریان

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر سعیده سروریان جهت دریافت درجه دکترای تخصصی آسیب‌شناسی به راهنمایی دکتر سیدمحمد توانگر و مشاوره دکتر باقر لاریجانی، سال ۱۳۸۲. همچنین این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم انجام شده است. (I) استادیار آسیب‌شناسی، بیمارستان دکتر شریعتی، خیابان کارگر شمالی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. (II) استاد و فوق تخصص بیماری‌های غدد داخلی و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان دکتر شریعتی، خیابان کارگر شمالی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. (\*مؤلف مسئول) (III) جراح و متخصص بیماری‌های مغز و اعصاب. (IV) پزشک عمومی

## مقدمه

آدنوم‌های هیپوفیز شایع‌ترین نئوپلاسم خوش‌خیم اپیتلیالی با منشا سلول‌های آدنوهیپوفیز بوده و ۲۰-۱۵٪ از نئوپلاسم‌های داخل جمجمه را تشکیل می‌دهند که براساس رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین به انواع اسیدوفیل، بازوفیل و کروموفوب تقسیم می‌گردند.

امروزه براساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی و با تعیین نوع ترشحات هورمونی سلول‌های آدنوم، طبقه‌بندی جدیدی صورت گرفته است که براساس آن انواع آدنوم عبارتند از: آدنوم تولید کننده پرولاکتین، آدنوم تولید کننده GH، آدنوم تولید کننده مخلوطی از GH و PRL، آدنوم ترشح کننده ACTH، آدنوم ترشح کننده TSH و آدنوم غیر عمل‌کردی که معادل بالینی آن آدنوم گنادوتروف می‌باشد. هر یک از این آدنوم‌ها براساس نوع و شدت رنگ‌پذیری به زیر گروه‌هایی تقسیم می‌شوند.<sup>(۱-۳)</sup>

علائم بالینی آدنوم‌های هیپوفیز براساس نوع ترشحات هورمونی متفاوت است بدین ترتیب که آدنوم‌های سوماتوتروپ (تولید کننده GH) به طور شایع با علامت آکرومگالی<sup>(۴، ۵)</sup> و آدنوم‌های گنادوتروف معمولاً با علائم هیپوگنادیسم و اختلال دید به علت اثر فشاری توده بروز می‌کنند.

علائم هورمونی می‌تواند به صورت اولیگو منوره و آمنوره در زنان و بلوغ زودرس در پسرها دیده شود<sup>(۶، ۷)</sup> آدنوم تولید کننده TSH نادر بوده و با علامت هیپر تیروئیدی و علائم فشاری توده خود را نشان می‌دهد.

پرولاکتینوما در زنان با علائم گالاکتوره، آمنوره و ناباروری و در مردان با کاهش میل جنسی و ناباروری و در هر گروه با کاهش بینایی و سردرد تظاهر می‌نماید.

آدنوم تولید کننده ACTH بیماری کوشینگ ایجاد می‌کند<sup>(۸)</sup> امروزه درمان آدنوم‌های هیپوفیز نیز براساس نوع ترشحات آدنوم به عنوان درمان اول<sup>(۹، ۱۰)</sup> و تنها به صورت طبی و اغلب در کنار درمان جراحی طرح‌ریزی می‌گردد.

آگونیست‌های دوپامین در پرولاکتینوما به عنوان انتخاب اول درمانی و در بسیاری از مواقع بدون درمان جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. امروزه با توجه به افزایش موارد تشخیص آدنوم‌های هیپوفیز با روش‌های جدید تصویربرداری از جمله MRI، عدم اعتماد کامل به آزمایش‌های هورمونی به علت پایین بودن سطح هورمون‌ها در خون در بعضی از موارد آدنوم هیپوفیز و با توجه به جای‌گاه ویژه و محل حساس تومور و متفاوت بودن درمان در انواع مختلف آدنوم، تشخیص ماهیت دقیق سلول‌های تشکیل دهنده این آدنوم‌ها ضروری به نظر می‌رسد. این مسئله تنها براساس طبقه‌بندی مورفولوژی (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین) امکان‌پذیر نبوده و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای تعیین دقیق نوع ترشحات سلولی ضروری می‌باشد.

مطالعات متعدد انجام شده در سال‌های اخیر برای تعیین فعالیت هورمونی این آدنوم‌ها براساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، ارزش این بررسی را مشخص می‌کند.<sup>(۹-۱۴)</sup>

این مطالعه با هدف تعیین دقیق ترشح سلول‌ها در آدنوم‌های هیپوفیز و نیز مقایسه آن با علائم بالینی بیمار صورت گرفت و میزان تطابق طبقه‌بندی براساس رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین و طبقه‌بندی براساس ایمونوهیستوشیمی بررسی گردید.

## روش بررسی

در این مطالعه تعداد ۱۰۲ بلوک پارافینی مربوط به آدنوم هیپوفیز در بیمارستان دکتر شریعتی تهران مورد بررسی قرار گرفت.

ابتدا اسلایدهای مربوط به آن‌ها از نظر مناسب بودن برای مطالعه ایمونوهیستوشیمی با استفاده از میکروسکوپ نوری تأیید شد سپس با روش آویدین - بیوتین - پراکسیداز با به کارگیری آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نوع DAKO از انواع mouse anti human یا Rabbit anti human رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی انجام شد.

کروموفوب بودند. طبقه‌بندی جدید آدنوم‌ها براساس نوع ترشحات سلول‌ها در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به طور دقیق در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

**جدول شماره ۱- توزیع فراوانی آدنوم‌های هیپوفیز براساس**

طبقه‌بندی جدید ایمونوهیستوشیمی

درصد	فراوانی	نوع آدنوم براساس ایمونوهیستوشیمی
۲۶/۵	۲۷	غیر عمل‌کردی
۲	۳	تولید کننده TSH
۱۰/۸	۱۱	تولید کننده PRL
۱۴/۷	۱۵	تولید کننده GH
۴/۹	۵	تولید کننده ACTH
۱۸/۶	۱۹	تولید کننده PRL, GH
۲/۹	۳	تولید کننده ACTH, FSH
۱/۰	۱	تولید کننده CTH, PRL
۲/۹	۳	تولید کننده ACTH, GH
۱/۰	۱	تولید کننده LH, GH
۳/۹	۴	تولید کننده TSH, ACTH
۱/۰	۱	تولید کننده LH, FSH, GH
۱/۰	۱	تولید کننده LH, FSH, ACTH
۲/۹	۳	تولید کننده LH, FSH
۲/۹	۳	تولید کننده GH, TSH, PRL
۲	۲	تولید کننده FSH, TSH
۱/۰	۱	تولید کننده FSH, PRL
۱۰۰	۱۰۲	جمع

همچنین ترشحات هورمونی در هر گروه اسیدوفیل، کروموفوب و بازوفیل به طور جداگانه مشخص گردید. از ۳۸ مورد آدنوم کروموفوب، ۱۴ مورد غیر عمل‌کردی بودند، ۷ مورد پرولاکتین، ۲ مورد TSH، ۱ مورد GH، ۱ مورد ACTH و در سایر موارد به ترتیب PRL-GH (۶ مورد)، ACTH-PRL (۱ مورد)، FSH-CH (۳ مورد)، FSH-TSH (۲ مورد) و PRL-FSH (۱ مورد) تولید کرده بودند.

از ۳۸ مورد آدنوم اسیدوفیل ۷ مورد غیر عمل‌کردی بودند، ۱۱ مورد GH، ۲ مورد PRL و ۱۲ مورد GH-PRL و ۶ مورد مخلوط GH با هورمون‌های دیگر تولید کرده بودند. از ۱۲ آدنوم بازوفیل ۴ مورد ACTH، ۲ مورد غیر

هر نمونه آدنوم هیپوفیز با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر علیه ۶ هورمون مترشح از آدنوهیپوفیز به طور جداگانه رنگ‌آمیزی شد سپس اسلایدهای مربوطه و میزان و شدت رنگ‌پذیری برای هر یک از ۶ شاخص هورمونی با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.

در مواردی که هیچ سلولی برای شاخص مربوطه رنگ نگرفته بود نتیجه منفی (-)، اگر ۱٪ تا ۱۰٪ سلول‌ها رنگ گرفته بودند <sup>+</sup>۱، در صورت مثبت بودن ۱۰٪ تا ۱۵٪ سلول‌ها شدت <sup>+</sup>۲ و در سایر موارد <sup>+</sup>۳ در نظر گرفته شدند. علاوه بر آن هر نمونه جهت تعیین نوع ائوزینوفیل، بازوفیل و کروموفوب با PAS و همتوکسیلین - ائوزین نیز رنگ‌آمیزی گردید. همچنین اطلاعات پرونده‌های بیماران جمع‌آوری گردید و در نهایت فراوانی انواع آدنوم‌های هیپوفیز، میزان هم‌خوانی طبقه‌بندی معمولی و جدید و تطابق آن‌ها با علائم بالینی مورد بررسی قرار گرفت.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد و بررسی رابطه بین طبقه‌بندی معمولی و جدید با استفاده از تست chi-square صورت گرفت.

**نتایج**

در این مطالعه ۱۰۲ بیمار با آدنوم هیپوفیز مورد بررسی قرار گرفتند که ۶۰ نفر آن‌ها (۵۸/۸٪) زن و ۴۲ نفر (۴۱/۲٪) مرد بودند. محدوده سنی بیماران ۱۰-۶۷ سال و میانگین سنی آن‌ها ۳۹/۲۵ سال بود. از این تعداد ۳۴/۱٪ از بیماران با علائم آکرومگالی، ۳۱/۸٪ با علائم کاهش بینایی، ۱۱/۴٪ با علامت اولیه آمنوره، ۱۰/۲٪ با علامت کوشینگ، ۳/۴٪ با علامت کاهش بینایی و سردرد، ۲/۳٪ با علامت کاهش بینایی و کاهش میل جنسی، ۲/۳٪ با کاهش بینایی و آمنوره، ۲/۳٪ با کاهش بینایی و آکرومگالی و ۱ نفر با کاهش بینایی و هیپرتیروئیدی مراجعه کرده بودند.

در ۱۵ مورد علائم بالینی ثبت نشده بود. در رنگ‌آمیزی همتوکسیلین - ائوزین براساس طبقه‌بندی مورفولوژیک، ۳۷/۳٪ از آدنوم‌ها کروموفوب، ۲۷/۳٪ اسیدوفیل، ۱۱/۸٪ بازوفیل، ۱۲/۷٪ اسیدوفیل و کروموفوب و ۱٪ بازوفیل و

جدول شماره ۳- فراوانی نوع ترشحات از نظر ایمونوهیستوشیمی

در بیماران کوشینگی		
درصد	فراوانی	نوع ترشحات
۳۳/۳	۳	تولید کننده ACTH
۱۱/۱	۱	تولید کننده ACTH, GH
۴۴/۴	۴	تولید کننده ACTH, TSH
۱۱/۱	۱	تولید کننده ACTH, FSH, LH
۱۰۰	۹	جمع

جدول شماره ۴- فراوانی نوع ترشحات از نظر ایمونوهیستوشیمی

در بیماران آمنوره		
درصد	فراوانی	نوع ترشحات
۵۸/۳	۷	تولید کننده PRL
۲۵	۳	تولید کننده GH, PRL
۸/۳	۱	تولید کننده ACTH, PRL
۸/۳	۱	تولید کننده FSH, PRL
۱۰۰	۱۲	جمع

#### بحث

در این مطالعه نمونه‌های بلوک پارافینی ۱۰۲ مورد آدنوم هیپوفیز با روش ایمونوهیستوشیمی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر علیه ۶ هورمون اصلی مترشح‌ه از هیپوفیز قدامی رنگ‌آمیزی شد و نتایج به دست آمده با علائم بالینی مقایسه گردید و ۲ روش طبقه‌بندی یکی براساس رنگ‌پذیری نمونه‌ها با رنگ‌های اسیدی و بازی (اسیدوفیل، بازوفیل، کروموفوب) و دیگری براساس بررسی نوع ترشحات سلولی ایمونوهیستوشیمی مطابقت داده شد.

در مطالعه‌ای که توسط دکتر کواکس و دکتر هوروات<sup>(۱۵)</sup> در بیمارستان st-Michael روی ۳۰۰۰ مورد آدنوم هیپوفیز انجام شد، براساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی شیوع آدنوم‌های هیپوفیز عبارت بود از: ۲۷٪ آدنوم تولید کننده PRL، ۱۴٪ آدنوم تولید کننده GH، ۶٪ آدنوم مخلوط PRL و GH، ۲٪ آدنوم اسیدوفیل Stem cell، ۸٪ آدنوم کورتیکوتروپ عمل‌کردی، ۶٪ آدنوم کورتیکوتروپ خاموش، ۶٪ آدنوم گونادوتروپ، ۱٪ آدنوم تیروتروپ، ۲۶٪ null cell و ۴٪ آدنوم چند هورمونی (plurihormonal).

عمل‌کردی، ۱ مورد PRL، و ۵ مورد مخلوط ACTH با یک هورمون دیگر تولید می‌کردند.

در ۱۳ مورد آدنوم‌ها اسیدوفیل کروموفوب و ۴ مورد غیر عمل‌کردی بودند. در ۳ مورد GH، ۱ مورد PRL و ۵ مورد مخلوط GH یا PRL با یک هورمون دیگر تولید می‌کردند. در ۱ مورد آدنوم بازوفیل کروموفوب ترشح ACTH و TSH وجود داشت.

در مرحله بعد میزان تطابق بین طبقه‌بندی قدیم براساس هماتوکسیلین - ائوزین و طبقه‌بندی جدید براساس ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت. بین اسیدوفیل بودن آدنوم با ترشح GH و PRL و بازوفیل بودن آدنوم با ترشح ACTH و کروموفوب بودن با ترشح GH و PRL ارتباط معنی‌دار آماری ( $P < 0.05$ ) وجود داشت اما در سایر موارد ارتباط معنی‌داری بین مورفولوژی (اسیدوفیل، بازوفیل، کروموفوب) و نوع ترشحات براساس ایمونوهیستوشیمی مشاهده نگردید.

برای مقایسه بین نوع ترشحات و علائم بالینی، بیماران با علائم آکرومگالی، کوشینگ و آمنوره از نظر فراوانی نوع ترشحات مورد بررسی قرار گرفتند که در جدول شماره ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده است. آدنوم‌های غیر عمل‌کردی در ۲۷ مورد مشاهده شدند که علائم آن‌ها عبارت بود از: ۸۲/۶٪ کاهش بینایی، ۸/۷٪ کاهش بینایی و کاهش میل جنسی و ۸/۷٪ کاهش بینایی. در ۴ مورد نیز علامتی ثبت نشده بود.

جدول شماره ۲- فراوانی نوع ترشحات از نظر ایمونوهیستوشیمی

در بیماران آکرومگال		
درصد	فراوانی	نوع ترشحات
۴۰/۶	۱۳	تولید کننده GH
۳۷/۵	۱۲	تولید کننده GH, PRL
۶/۳	۲	تولید کننده ACTH, GH
۳/۱	۱	تولید کننده GH, LH
۶/۳	۲	تولید کننده GH, FSH, LH
۶/۳	۲	تولید کننده GH, PRL < TSH
۱۰۰	۳۲	جمع

واکنش نشان دادند. از ۴ مورد بیماری کوشینگ، ۳ مورد ACTH مثبت بودند. یک مورد آدنوم گنادوتروف برای LH و ۲ مورد برای  $\beta$  اندورفین مثبت دیده شد.

در این بررسی تطابق کمی بین علائم بالینی پرولاکتینوما و سطح PRL خون و یافته‌های ایمونوهیستوشیمی در آدنوم وجود داشت که در مورد کوشینگ و آکرومگالی این ارتباط بیش‌تر مشاهده گردید.<sup>(۱۹)</sup>

در مطالعه حاضر میانگین سنی آدنوم‌های هیپوفیز ۲۹/۲۵ سال بود که در مقایسه با آمار ذکر شده (دهه ۲ تا ۶) پایین‌تر می‌باشد اما در رابطه با نسبت ابتلا در ۲ جنس (نسبت زن به مرد = ۱۰ به ۷) با سایر آمارها مطابقت دارد.<sup>(۲۰)</sup>

فراوانی آدنوم‌های هیپوفیز براساس هماتوکسیلین ائوزین در سایر مطالعات به صورت آدنوم اسیدوفیل ۴۰٪، بازوفیل ۱۰٪، کروموفوب ۵۰٪ بوده است.<sup>(۱)</sup> در مطالعه حاضر این میزان به صورت ۳۷/۳٪ کروموفوب، ۳۷/۳٪ اسیدوفیل، ۱۱/۸٪ بازوفیل، ۱۲/۷٪ مخلوط اسیدوفیل و کروموفوب و ۱٪ مخلوط بازوفیل و کروموفوب بود که تا حدودی نتایج هم خوانی دارند.

از نظر تقسیم‌بندی جدید براساس ایمونوهیستوشیمی در مطالعه حاضر آدنوم‌های تولید کننده PRL ۴۱/۲٪ بودند که در مطالعه دکتر کواکس ۲۷٪<sup>(۱۵)</sup> و در مطالعه جسیپانز این میزان ۴۰٪<sup>(۱۶)</sup> گزارش شد. همچنین فراوانی آدنوم‌های تولید کننده GH خالص در مطالعه حاضر ۱۴/۷٪، در بررسی دکتر کواکس ۱۴٪<sup>(۱۵)</sup> و در مطالعه جسیپانز ۱۲٪ بوده است.<sup>(۱۶)</sup>

فراوانی آدنوم‌های تولید کننده مخلوط GH و PRL در این مطالعه ۱۸/۶٪ و در مطالعه دکتر کواکس ۶٪<sup>(۱۵)</sup> به دست آمد.

آدنوم تولید کننده ACTH نوع خالص ۴/۹٪ و به صورت همراهی با چند هورمون ۱۵/۷٪ بود که در مطالعه کواکس و جسیپانز ۶٪ گزارش شده است.<sup>(۱۵، ۱۶)</sup>

تمام آدنوم‌های گنادوتروف به صورت مخلوط با سایر هورمون‌ها (۱۱٪) مشاهده شدند که فراوانی این نوع در

در مطالعه جسیپانز و همکاران ۳۵۳ مورد تومور ناحیه sellar که ۲۷۵ مورد آن‌ها آدنوم هیپوفیز بود مورد بررسی قرار گرفت.

با توجه به داده‌های بیوشیمیایی و ایمونوهیستوشیمی، ۴۰٪ از پرولاکتینوما با علامت شایع آمنوره و گلاکتوره در خانم‌ها و کاهش میل جنسی و سردرد در آقایان، ۳۹٪ از آدنوم‌های غیر عمل‌کردی با علامت کاهش بینایی در خانم‌ها و کاهش میل جنسی در آقایان، ۱۲٪ از آدنوم‌های سوماتوتروف با آکرومگالی، ۶٪ از آدنوم کورتیکوتروف با بیماری کوشینگ تظاهر کرده بودند و ۳٪ از آدنوم‌ها نیز تولید کننده گلیکوپروتئین بودند.<sup>(۱۶)</sup>

در بررسی انجام شده توسط باربوزا و کوتینو Antunes در بخش آسیب‌شناسی Fundacao Faculded برزیل روی ۱۶۷ مورد آدنوم هیپوفیز ۸۱/۴٪ برای یک یا بیش‌تر از یک هورمون و ۵۸/۸٪ برای یک هورمون به تنهایی مثبت بودند. صد مورد نیز برای PRL (۴ مورد به تنهایی) و ۶۵ مورد برای GH (۲۲ مورد به تنهایی)، ۳۱ مورد برای ACTH (۸ مورد به تنهایی)، ۵ مورد برای TSH (۱ مورد به تنهایی) و ۱ مورد برای LH و ۱ مورد برای FSH مثبت بوده است.<sup>(۱۷)</sup>

در مطالعه دیگری که توسط نیستروم و دورن روی ۲۴ مورد آدنوم هیپوفیز با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین انجام شد، ۷ مورد کروموفوب، ۱۲ مورد اسیدوفیل و ۵ مورد بازوفیل بودند که در ایمونوهیستوشیمی ۷ مورد برای PRL، ۲ مورد برای TSH، ۲ مورد برای GH، ۱ مورد برای  $\beta$  اندورفین و ۱ مورد مخلوط برای TSH و PRL مثبت مشاهده گردید.<sup>(۱۸)</sup>

در مطالعه داون و شاتز که روی ۶۲ مورد آدنوم هیپوفیز انجام شد از ۲۱ مورد پرولاکتینوما از نظر بالینی ۱۸ مورد در ایمونوهیستوشیمی از نظر PRL مثبت بوده‌اند. از ۱۷ مورد آکرومگالی، ۱۶ مورد برای GH مثبت بودند و ۵ مورد از آن‌ها همراه با پرولاکتینوما مشاهده گردید.

شش مورد از ۱۹ موردی که از نظر بالینی غیرفعال بودند در ایمونوهیستوشیمی برای بعضی از هورمون‌ها

از سوی دیگر با توجه به این که در تعدادی از موارد نوع ترشح آدنوم هیپوفیز و علائم آن رابطه‌ای با نوع مورفولوژیک سلول (اسیدوفیل، بازوفیل، کروموفوب) ندارد به نظر می‌رسد بررسی ایمونوهیستوشیمی برای طبقه‌بندی آدنوم‌های هیپوفیز و به عنوان راهنمای مهم در تشخیص صحیح و درمان مناسب ضروری می‌باشد. هم‌چنین مطالعات کامل‌تری به صورت انجام دادن آزمایش‌های کامل هورمونی روی بیماران، انجام دادن ایمونوهیستوشیمی و بررسی با میکروسکوپ الکترونی و پی‌گیری بیماران از نظر شیوه درمان و سیر بیماری ضروری بوده و می‌تواند راه‌گشای تشخیص‌های کامل‌تر و درمان بهتر در این بیماران باشد.

#### منابع

- 1- Rosai J. *Ackerman surgical pathology*. 8th ed. New York: Mosby; 1996. P. 2333-2415.
- 2- Silverberg SG. *Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 3rd ed. New York: Churchill living stone; 1997. P. 2629-64.
- 3- Fletcher C. *Diagnostic histopathology of tumors*. 2nd ed. London: Churchill livingstone; 2000. P. 931-57.
- 4- Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1997; 46: 745-9.
- 5- DeGroot L. *Endocrinology*. 4th ed. New York, Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. P. 167-377.
- 6- Faggiano M, Criscuolo T, Perrone L, Quarto C, Sinisi AA. Sexual precocity in a boy due to hypersecretion of LH and prolactin by a pituitary adenoma. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1983; 102: 167-72.
- 7- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Isselbacher J, Wilson D, Martin B, et al.

مطالعه کواکس ۶٪ گزارش گردید<sup>(۱۵)</sup>، آدنوم تیروتروپ خالص وجود نداشت و به صورت چند هورمونی (۸٪) بوده است که ۱ مورد آن همراه با هیپرتیروئیدی با شدت تولید TSH +۳ مشاهده شد.

در مطالعه کواکس این میزان ۱٪ گزارش شده است.<sup>(۱۵)</sup> فراوانی آدنوم‌های غیر عمل‌کردی در مطالعه حاضر ۲۶/۵٪ و در مطالعه جسیانر ۳۹٪ بود.<sup>(۱۶)</sup>

سایر آدنوم‌ها دارای عمل‌کرد بودند (۷۳/۵٪) که ۴۸/۱٪ آن‌ها به صورت چند هورمونی مشاهده گردید بنابراین هم‌خوانی نسبی از نظر شیوع آدنوم‌ها در طبقه‌بندی جدید بین این مطالعه و سایر مطالعات وجود دارد. در هیچ یک از مطالعات موجود بررسی مشخصی در رابطه با طبقه‌بندی معمولی (هماتوکسیلین - اتوزین) و جدید (ایمونوهیستوشیمی) انجام نشده بود و تنها این مطلب که آدنوم‌های اسیدوفیل اغلب GH و PRL، آدنوم‌های بازوفیل اغلب ACTH یا TSH تولید می‌کنند بیان شده بود<sup>(۳ و ۲)</sup> نتایج مطالعه حاضر بر اساس تست  $\chi^2$  square رابطه معنی‌داری را بین آدنوم اسیدوفیل با ترشح PRL و GH، آدنوم بازوفیل با ترشح ACTH و آدنوم کروموفوب با ترشح PRL و GH را نشان داد. در سایر موارد تولید LH، TSH، ACTH و FSH رابطه معنی‌داری با نوع مورفولوژیک آدنوم نداشت.

در این مطالعه بر مبنای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی مشخص شد که تعداد زیادی از آدنوم‌های هیپوفیز مخلوطی از چند هورمون، گاهی ۲ یا ۳ هورمون ترشح می‌کنند و در حقیقت از جمله آدنوم‌های مخلوط می‌باشند و چنانچه مبنای تقسیم‌بندی تنها استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین یا PAS و بر اساس رنگ‌پذیری یا عدم رنگ‌پذیری رنگ‌های اسیدی یا بازی (اسیدوفیل، بازوفیل، کروموفوب) باشد، تعیین فراوانی آدنوم‌های مترشحه چند هورمونی غیرممکن بوده و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به طور معمول ضروری می‌باشد. هم‌چنین تعیین فراوانی آدنوم‌های غیرعمل‌کردی که تمایل بیشتری به عود دارند، تنها بر اساس رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی امکان‌پذیر می‌باشد.

Functional endocrine pathology. 1st ed. Boston: Blackwell; 1991. P. 245-81.

16- Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uska A, Mirimanoff RO, et al. Diagnosis, treatment and outcome of pituitary adenoma and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine(Baltimore)* 1999; 78: 236-69.

17- Barbosa-Coutinho LM, Antunes AC, Azambuja NA, Geyer GR, Gross JL, Ferrira NP, et al. Pituitary adenomas: immunohistochemical study of 167 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 308-12.

18- Dorn A, Nystrom S, Muller M, Rinne A, Kyllonen A, Bernstein HG, et al. Immunocytochemical characterisation of human pituitary adenomas. *Zentralbl Neurochir* 1985; 46: 188-94.

19- Schatz H, Daun M, Leicht R, Stracke H, Saeger W, Zierski J, et al. Immunohistochemical examination of pituitary adenomas. Comparison to clinical and endocrinological findings. *Horm Res* 1985; 21: 246-53.

Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2001. P. 2019-52.

8- Del Pozo E, Wyss H, Tollis G, Alcaniz J, Campana A, Naftolin F. Prolactin and deficient luteal function. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 282-6.

9- Caron P, Cogne M, Gusthiet-Joudet B, Wakim S, Catus F, Bayard F. Intramuscular injections of slow-release lanreotide(BIM 23014) in acromegalic patients previously treated with continuous subcutaneous infusion of octreotide(SMS 201-995). *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 320-5.

10- Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 537-46.

11- Horn K, Erhardt F, Fahlbusch R, Pickardt CR, Werder KW, Scriba PC. Recurrent goiter, hyperthyroidism, galactorrhea and amenorrhea due to a thyrotropin and prolactin-producing pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 137-43.

12- Webster J, Peters JR, John R, Smith J, Chan V, Hall R, et al. Pituitary stone: two cases of densely calcified thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1994; 40: 137-43.

13- Kleinberg DL. Pharmacological therapies and surgical options in the treatment of hyperprolactinemia. *Endocrinologist* 1997; 7: 379-84.

14- Klibanski A, Jameson JL, Biller BM, Crowley WF Jr, Zervas NT, Rivier J, et al. Gonadotropin and alpha-subunit responses to chronic gonadotropin releasing hormone analog administration in patients with glycoprotein hormone secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*; 1993; 63: 81-6.

15- Horvath E, Kovacs K. The adenohypophysis. In: Kovacs K, Asa SL, editors.

## *Immunohistochemical Study of Pituitary Adenomas Comparing with Clinical Presentations in 102 Paraffin Blocked Specimens*

<sup>I</sup>  
**S.M. Tavangar, MD**

<sup>I</sup>  
**S. Sarvarian, MD**

<sup>II</sup>  
**\*B. Larijani, MD**

<sup>III</sup>  
**M. Nabbiuni, MD**

<sup>IV</sup>  
**F. Bandarian, MD**

### *Abstract*

Routine classification of pituitary adenomas is not appropriate for diagnosis of adenoma type and in some cases there is inconcordance between clinical presentation and histological type of adenoma. The aim of this study was to determine the type of adenoma secretion based on immunohistochemical staining. 102 paraffin blocked specimens of pituitary adenoma were stained with hormone markers of TSH, PRL, FSH, LH, GH and ACTH by immunoperoxidase method. Clinical presentations of patients were collected from hospital records and then were compared with histological type of adenoma. Age range of the patients was 10-67 years (mean=39.25) with female to male ratio of 10 to 7. 26.5% of pituitary adenomas were nonfunctional, 14.7% GH secreting, 0.8% PRL secreting, 4.9% ACTH producing, 2% TSH secreting and 48.1% plurihormonal. The relationship between acidophilic adenoma and GH and PRL secretion was significant. Also, there was a significant association between basophilic adenoma and ACTH secretion and chromophobe adenoma and GH and PRL secretion ( $P < 0.05$ ). No significant association was seen between other adenomas and secretions. On the whole, because of no significant association between most of hormonal secretions and morphologic type of pituitary adenomas in hematoxylin eosin staining, immunohistochemical staining seems to be necessary for definite diagnosis and appropriate treatment of pituitary adenomas.

**Key Words:** 1) Pituitary Adenoma  
2) Immunohistochemical Staining  
3) GH, PRL, FSH, LH, TSH, ACTH

*This article is a summary of the thesis by S.Sarvarian, MD for the degree of specialty in Pathology under supervision of S.M.Tavangar, MD and consultation with B. Larijani, MD, 2003. It has also been conducted under financial support of Endocrinology & Metabolism Research Center.*

**I)** Assistant Professor of Pathology. Shariati Hospital. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**II)** Professor of Endocrinology and Metabolism. Endocrinology Research Center. Shariati Hospital Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)

**III)** Neurosurgeon

**IV)** General Practitioner