

Utilidad de la determinación de la subunidad alfa tras estímulo con TRH como indicador de persistencia y/o recurrencia tumoral en gonadotropinomas

UTILITY OF ALPHA SUBUNIT DETERMINATION AFTER THYROTROPIN-RELEASING HORMONE STIMULATION AS AN INDICATOR OF GONADOTROPINOMA PERSISTENCE AND/OR RECURRENCE

ARACELI ESTEPA^a, MACARENA DASTIS^b, PEDRO ALIA^b, SUSANA BOLUDA^c, MIGUEL ÁNGEL NAVARRO^b, JUAN JOSÉ ACEBES^d, JOAN SOLER^a Y CARLES VILLABONA^a

Objective: Gonadotropinomas are adenomas of the gonadotropic cells of the anterior pituitary. These cells produce and secrete gonadotropins (follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone). Most of these tumors show altered production of gonadotropins and their subunits (the β -FSH, α and, less frequently, β -LH subunits). The thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation test could differentiate these tumors from nonfunctioning tumors. Equally, this test could be able to distinguish between postsurgical changes and tumoral remnants after surgery.

Subjects and method: We studied 24 patients with pituitary macroadenoma, 14 of who had a histological diagnosis of gonadotroph adenoma. The TRH stimulation test was performed before and after surgery.

Results: Both before and after surgery, a positive result to the TRH test was obtained in 50% of gonadotropinomas. Magnetic resonance imaging (MRI) performed after surgery revealed that 83% of the patients with gonadotropinoma had signs of tumoral persistence or recurrence and/or postsurgical changes. Of these patients, 83% (41.6% of the total) showed positive α subunit stimulation after the TRH test. In the group of non-gonadotropinoma macroadenomas, only 33% had a positive result before surgery and another 33% had a positive result after surgery. In the MRI performed after surgery, all showed tumoral persistence/recurrence or postsurgical inflammatory changes.

Conclusions: This test could be useful in the differential diagnosis of gonadotropinomas as well as in the follow-up and postsurgical evaluation of these tumors.

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

^b*Laboratorio de Bioquímica Hormonal y Génica. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

^c*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

^d*Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

Objetivo: Los gonadotropinomas son tumores originados en las células gonadotropas de la hipófisis anterior causales de la síntesis y la secreción de gonadotropinas (folitropina [FSH] y lutropina [LH]). La mayoría de estos tumores tienen una producción alterada de gonadotropinas y de sus subunidades (folitropina beta, subunidad alfa y, con menos frecuencia, lutropina beta). Los gonadotropinomas pueden presentar una respuesta de la subunidad alfa de las gonadotropinas al estímulo con protirrelina (TRH) que podría diferenciar estos tumores de los no funcionantes. De igual forma, esta prueba podría ser de utilidad tras la cirugía para poder discernir los posibles restos tumorales respecto a los cambios posquirúrgicos.

Sujetos y método: Se estudió a 24 pacientes intervenidos de macroadenoma hipofisario, de los que 14 fueron diagnosticados de gonadotropinoma en el estudio histológico. Se les practicó la prueba de la subunidad alfa tras la administración de TRH antes y después de la cirugía.

Resultados: En el estudio prequirúrgico el 50% de los gonadotropinomas tuvieron una respuesta positiva a dicha prueba y en el posquirúrgico otro 50%. El 83% de los pacientes con gonadotropinoma presentaban signos de recidiva/persistencia tumoral y/o cambios en la resonancia magnética (RM) de control posquirúrgico; el 83% de estos pacientes (41,6% del total) tuvo una respuesta positiva de la subunidad alfa tras el estímulo con TRH. En el grupo de macroadenomas no gonadotropinomas sólo un 33% tuvo respuesta positiva antes de la cirugía y otro 33%, después. En la RM practicada después de la cirugía, todos mostraban signos radiológicos compatibles con cambios inflamatorios posquirúrgicos o signos de persistencia y/o recidiva tumoral.

Conclusiones: Dicha prueba podría ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de los gonadotropinomas, así como en el seguimiento y la valoración posquirúrgica de estos tumores.

Palabras clave: Gonadotropinoma. Adenoma hipofisario no funcionante. Protirrelina. TRH- Subunidad alfa.

Correspondencia: Dr. C.M. Villabona Artero. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 26-9-2007 y aceptado para su publicación el 21-4-2008.

Key words: Gonadotropinoma. Clinically nonfunctioning pituitary adenoma. Thyrotropin-releasing hormone (TRH). Alpha subunit

INTRODUCCIÓN

Los gonadotropinomas son tumores originados en las células gonadotropas de la hipófisis anterior causales de la síntesis y la secreción de gonadotropinas (folitropina [FSH] y lutropina [LH]). No hay diferencias entre sexos, y se diagnostican principalmente en la quinta década de la vida¹. Según criterios clásicos de clasificación, estos tumores no representaban más que un 2-3% de todos los adenomas hipofisarios; en la mayoría de los casos se comportan como no funcionantes^{2,3}. En la actualidad, gracias a la incorporación de nuevas técnicas (inmunohistoquímica, microscopia electrónica) se ha demostrado que son mucho más prevalentes. Constituyen un 20-30% de todos los tumores hipofisarios, con una incidencia anual de 3-5 casos nuevos por millón de habitantes⁴. Se considera que un alto porcentaje (mayor del 75%) de los adenomas hipofisarios no funcionantes en realidad sintetizan y secretan, *in vitro* e *in vivo*, gonadotropinas intactas o subunidades constituyentes (alfa o beta) y deben ser considerados gonadotropinomas^{5,6}. Las gonadotropinas son heterodímeros constituidos por dos subunidades, alfa y beta, unidas de forma no covalente. La subunidad alfa es común a FSH y LH, mientras que la subunidad beta confiere a cada hormona su especificidad biológica e inmunológica. La FSH intacta es la más secretada, seguida en frecuencia por la β -FSH, la subunidad alfa y la β -LH. La hipersecreción aislada de LH intacta es rara⁷. La escasa capacidad secretora o la producción sólo de fragmentos hormonales inactivos explica su pobre repercusión clínica desde el punto de vista endocrinológico.

El diagnóstico prequirúrgico de los gonadotropinomas es difícil si se determinan sólo las concentraciones basales de gonadotropinas o sus subunidades, ya que suelen presentar una secreción ineficaz y variable de estas hormonas. Los gonadotropinomas muestran una respuesta paradójica al estímulo con protirelina (TRH), con liberación de FSH, LH o subunidades alfa o beta. Dicha respuesta puede ser útil para diferenciar los adenomas gonadotropos de otras masas intraselares, especialmente de los adenomas verdaderamente no funcionantes^{2,8-10}.

El objetivo del estudio fue analizar la respuesta de la subunidad alfa de las gonadotropinas al estímulo con TRH en macroadenomas productores de gonadotropinas antes y después de la intervención quirúrgica, y determinar la utilidad de estos parámetros como marcadores de recidiva y/o persistencia de enfermedad tras la cirugía.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió a 24 pacientes intervenidos en nuestro centro, en el período 2002-2005, de macroadenoma hipofisario. Con criterios histológicos, se diagnosticó de gonadotropinoma a 14 (58,3%) pacientes; macroadenoma hipofisario no funcionante, a 8 (33,3%), y hemorragia/necrosis hipofisaria, a 2

(8,3%). Se practicaron técnicas de inmunohistoquímica de todas las hormonas hipofisarias, así como la cromogranina A, a todas las piezas quirúrgicas, al igual que en una serie previa¹¹ (tabla 1). La distribución fue: 18 varones y 6 mujeres, con una media de edad de 56 (intervalo, 30-80) años. La clínica de presentación consistió en: pérdida visual en 11 (45,8%) pacientes, amenorrea en 1 (4,1%), impotencia en 4 (16,6%) y cefalea en 8 (33,4%), en 2 de éstos, en forma de apoplejía hipofisaria (tabla 2).

A todos los pacientes se les hizo un estudio de la función hipofisaria antes de la cirugía para objetivar y tratar los déficit hormonales. Dicho estudio consistió en la determinación basal de las hormonas hipofisarias (prolactina, somatotropina [GH], factor de crecimiento similar a la insulina tipo I [IGF-I], tiotropina [TSH], LH, FSH y estradiol o testosterona). Se realizaron pruebas dinámicas, como la hipoglucemia insulínica, en los pacientes que no tenían contraindicación o estímulo con corticotropina (ACTH) para el estudio del cortisol sérico. Para constatar hipogonadismo se practicó la prueba de gonadorelina (Gn-RH) y restricción hídrica si se sospechaba la posibilidad de diabetes insípida. A los pacientes que referían clínica visual o presentaban compresión quiasmática en la resonancia magnética (RM) se les realizó estudio campimétrico.

A todos los pacientes se les practicó RM antes y a los 6-12 meses después de la intervención. Las imágenes previas a la cirugía mostraban macroadenomas con tamaños entre 13 y 45 mm de diámetro máximo (mediana, 23 mm). Se les sometió a cirugía vía transesfenoidal salvo a 2 en los que se realizó por craneotomía transfrontal.

A 10 pacientes (6 gonadotropinomas diagnosticados por criterios histológicos) se les realizó la prueba de TRH-subunidad alfa antes y después de la intervención quirúrgica. A 6 pacientes (4 gonadotropinomas) se les realizó la prueba sólo antes de la cirugía y a 8, sólo tras la cirugía (6 gonadotropinomas). En resumen, se realizó estímulo con TRH, tanto antes como después de la cirugía, a 6 pacientes con gonadotropinomas.

Método

Se determinaron las concentraciones séricas de gonadotropinas y subunidad alfa en los tiempos: -90, -60, -30, basal, 30, 60 y 90 min; en el momento basal se administró 400 μ g de TRH intravenoso (TRH-PREM, Novartis, Basel, Suiza).

Para cuantificar las concentraciones séricas de la subunidad alfa se utilizó un método de radioinmunoanálisis competitivo con anticuerpos monoclonales antisubunidad alfa. El método es trazable al material de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), IRP 75/569. El sistema de medida empleado es el contador de escintilación (radiaciones gamma) DRG Instrument, (ref. BM 1052). El límite de detección es 0,05 U/l. El intervalo de medida es 0,1-10 U/l. Los límites de referencia en varones de menos de 50 años son 0,05-0,8 U/l y en mayores de 50 años, de 0,3-1,8 U/l; los límites de referencia en mujeres son 0,05-1,1 U/l; en posmenopáusicas, 0,05-3,9 U/l.

En la determinación de las concentraciones séricas de FSH se empleó un ensayo de radioinmunoanálisis quimioluminiscente no competitivo en fase sólida estandarizado con el patrón internacional IRP 78/549 de la OMS. El sistema de medida utilizado es el analizador Immulite 2000 (Diagnostic Products DPC, Los Angeles, Estados Unidos). El límite de

TABLA 1. Características histológicas y diagnóstico anatomopatológico

Paciente	Sexo	FSH	LH	Cromogranina A	Ki67	Diagnóstico
1	V	+(focal)	-	+	4%	Gonadotropinoma
2	V	+(focal)	-	+	< 3%	Gonadotropinoma
3	M	+(focal)	-	+	No	Gonadotropinoma
4	M	+	NV	+	No	Gonadotropinoma
5	M	-	NV	+	No	Macroadenoma no funcionante
6	V	-	NV	+	1%	Macroadenoma no funcionante
7	V	+(focal)	+(focal)	+	< 3%	Gonadotropinoma
8	V	-	-	+	No	Macroadenoma no funcionante
9	M	-	+	+	No	Gonadotropinoma
10	V	-	-	+	2%	Macroadenoma no funcionante
11	V	-	-	+	No	Macroadenoma no funcionante
12	V	+	-	+	3%	Gonadotropinoma
13	V	+(focal)	+(células sueltas)	+	< 3%	Gonadotropinoma
14	V	+(células sueltas)	+(células sueltas)	+	NV	Gonadotropinoma
15	V	-	-	+	2%	Macroadenoma no funcionante
16	V	-	-	+		Ictus/hemorragia
17	V	+	-	+	NV	Gonadotropinoma
18	V	+	-	+	NV	Gonadotropinoma
19	V	-	-	-		Ictus/hemorragia
20	V	-	-	+	< 3%	Gonadotropinoma
21	M	-	-	-	< 1%	Macroadenoma no funcionante
22	M	-	-	+	< 3%	Macroadenoma no funcionante
23	V	+(focal)	-	+	NV	Gonadotropinoma
24	V	+(focal)	+(focal)	+	1%	Gonadotropinoma

FSH: folitropina; LH: lutropina; M: mujer; No: no valorado; NV: no valorable; V: varón. Criterios de diagnóstico histológico basados en la inmunorreactividad positiva para cromogranina A: macroadenoma no funcionante e inmunorreactividad positiva para cromogranina A y para FSH y/o LH.

TABLA 2. Características clínicas, diagnóstico y momento de realización del estudio

Paciente	Sexo	Edad (años)	Clínica al diagnóstico	Estudio	Diagnóstico (según histología)
1	V	60	Visual	Pre	Gonadotropinoma
2	V	52	Visual	Post	Gonadotropinoma
3	M	71	Cefalea	Pre	Gonadotropinoma
4	M	51	Visual	Post	Gonadotropinoma
5	M	30	Cefalea	Pre y Post	Macroadenoma no funcionante
6	V	74	Impotencia	Post	Macroadenoma no funcionante
7	V	49	Visual	Pre y Post	Gonadotropinoma
8	V	44	Cefalea	Pre y Post	Macroadenoma no funcionante
9	M	60	Cefalea	Pre y Post	Gonadotropinoma
10	V	54	Impotencia	Pre	Macroadenoma no funcionante
11	V	61	Visual	Post	Macroadenoma no funcionante
12	V	41	Visual	Pre	Gonadotropinoma
13	V	80	Visual	Post	Gonadotropinoma
14	V	50	Impotencia	Pre y Post	Gonadotropinoma
15	V	61	Visual	Pre	Macroadenoma no funcionante
16	V	61	Cefalea	Pre y Post	Ictus/hemorragia
17	V	52	Visual	Post	Gonadotropinoma
18	V	57	Impotencia	Post	Gonadotropinoma
19	V	44	Cefalea	Pre y Post	Ictus/hemorragia
20	V	51	Cefalea	Pre y Post	Gonadotropinoma
21	M	74	Visual	Pre y Post	Macroadenoma no funcionante
22	M	37	Amenorrea	Pre y Post	Macroadenoma no funcionante
23	V	72	Cefalea	Pre	Gonadotropinoma
24	V	49	Visual	Post	Gonadotropinoma

Post: posquirúrgico; Pre: prequirúrgico; M: mujer; V: varón.

detección es 1 U/l y el intervalo de medida es entre 1 y 170 U/l. Los límites de referencia en varones son 1,9-11,3 U/l; en mujeres en fase folicular los límites son 3,0-11,6 U/l; en fase lútea, 1,7-10,6 U/l, y posmenopáusicas, 19,3-106 U/l.

Para cuantificar las concentraciones séricas de LH se utilizó un ensayo inmunoluminiscente quimioluminiscente no competitivo en fase sólida estandarizado con los patrones internacionales IRP 68/40 e IS 80/552 de la OMS. El sistema de medida es el analizador Immulite 2000 (Diagnostic Products DPC, Los Angeles, Estados Unidos). El límite de de-

tección es 1 U/l y el intervalo de medida es entre 1 y 200 U/l. Los límites de referencia en varones son 1,5-6,8 U/l; en mujeres en fase folicular los límites son 3-13 U/l; en fase lútea, 2-13 U/l, y en posmenopáusicas, 6,7-50 U/l.

Criterios de interpretación

Como valores de referencia de la respuesta de la subunidad alfa y gonadotropinas después del estímulo con TRH se tomaron los criterios de Daneshdoost et al⁸: respuesta nor-

mal en varones incremento inferior al 33% del valor basal y en mujeres incremento nulo.

Respuesta en gonadotropinomas: varones incremento de la subunidad alfa $\geq 75\%$; FSH, $\geq 25\%$, y LH, $\geq 60\%$; en mujeres (premenopáusicas y posmenopáusicas) incremento de la subunidad alfa, $\geq 50\%$; FSH, $\geq 90\%$, y LH, $\geq 75\%$ respecto al valor basal.

Los resultados analíticos se expresan como media y error estándar de la media.

RESULTADOS

En el estudio prequirúrgico del grupo de pacientes con gonadotropinoma la respuesta de la subunidad alfa fue positiva en 5 (50%) pacientes (basal, $0,35 \pm 0,17$; minuto 30, $0,60 \pm 0,33$ U/l). La respuesta de la LH fue positiva en 4 (40%) y la FSH fue positiva en 2 (20%).

En el grupo de macroadenomas hipofisarios no gonadotropinomas, sólo 2 (33%) pacientes tuvieron una respuesta positiva de la subunidad alfa (basal, $0,042 \pm 0,008$; minuto 30, $0,175 \pm 0,045$ U/l). La respuesta de la LH fue positiva en 1 (31%) y la FSH no fue positiva en ningún paciente.

En los pacientes con gonadotropinoma evaluados después de la intervención (n = 12), la respuesta de la subunidad alfa fue positiva en 6 (50%) pacientes (basal, $0,133 \pm 0,069$; minuto 30, $0,260 \pm 0,113$ U/l). Respecto a la LH y la FSH, la respuesta fue positiva en 5 (42%) y 1 (8%). En la RM practicada después de la cirugía a este grupo, 10 (83%) pacientes mostraban cambios posquirúrgicos y/o persistencia tumoral, de éstos, 5 (41,6%) tuvieron respuesta positiva al estímulo con TRH para la subunidad alfa (figs. 1 y 2).

Tras la cirugía, 2 (33%) pacientes del grupo de macroadenomas no gonadotropinomas tuvieron respuesta de la subunidad alfa al estímulo con TRH (basal, $0,044 \pm 0,006$; minuto 30, $0,127 \pm 0,043$ U/l). Respecto a la LH, la respuesta fue positiva en 2 (33%) y ninguno a la FSH. En la RM practicada después de la cirugía todos los pacientes mostraban signos radiológicos compatibles con cambios inflamatorios posquirúrgicos o signos de persistencia y/o recidiva tumoral, 2 de ellos tuvieron respuesta positiva al estímulo con TRH para la subunidad alfa.

De los 6 pacientes con gonadotropinoma estudiados antes y después de la cirugía, en 2 la respuesta de la subunidad alfa fue positiva en ambos momentos, en uno la respuesta fue positiva sólo en el estudio prequirúrgico y en otros 2 la respuesta fue positiva sólo en el estudio posquirúrgico (los 2 presentaron apoplejía hipofisaria en el momento del diagnóstico lo que podría explicar la falta de respuesta en el estudio prequirúrgico), y en un paciente la respuesta fue negativa antes y después de la cirugía (tabla 3).

DISCUSIÓN

Los adenomas de células gonadotropas generalmente no producen síndrome clínico derivado de un exce-

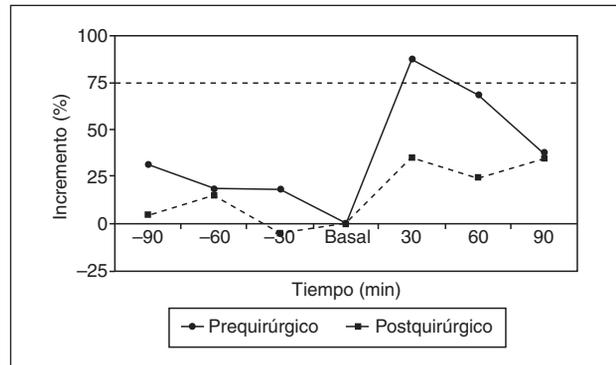


Fig. 1. Respuesta de subunidad alfa a la prueba de protirrelina en el paciente 7 intervenido de gonadotropinoma; en la resonancia magnética tras la cirugía se visualizaban cambios posquirúrgicos.

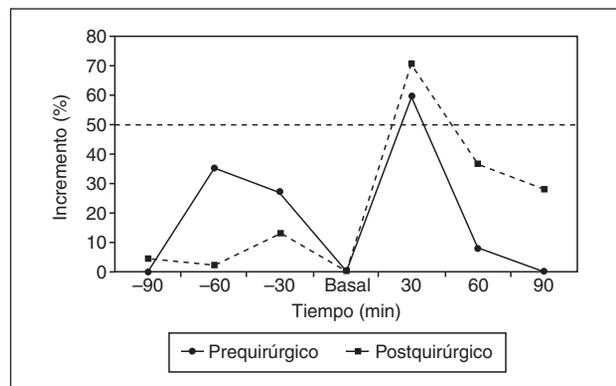


Fig. 2. Respuesta de subunidad alfa a la prueba de protirrelina en el paciente 9 intervenida de gonadotropinoma. La resonancia magnética tras la cirugía revelaba signos de recidiva/persistencia tumoral.

so de gonadotropinas⁸. En los pocos casos de hiperproducción de FSH, hay alteraciones de la función gonadal (aumento de volumen de los testículos, amenorrea) y en los casos excepcionales que cursan con aumento de LH intacta puede ocurrir una pubertad precoz. Este hecho dificulta su reconocimiento y facilita su crecimiento y expansión extraselar. Al diagnóstico, suelen ser macroadenomas, y a menudo los pacientes presentan signos y síntomas secundarios al efecto masa, que incluyen cefalea de características inespecíficas y defectos campimétricos visuales por compresión quiasmática (hallazgo más común, hasta en un 70%)². Menos frecuentemente presentan parálisis de nervios craneales (diplopía y oftalmoplejía), síndrome del seno cavernoso o apoplejía hipofisaria. La compresión local de otros grupos celulares adenohipofisarios puede dar lugar a hipopituitarismo parcial (déficit de GH, hipogonadismo, hipotiroidismo) o panhipopituitarismo⁹. La compresión y la interrupción del tallo hipofisario determinan la aparición de hiperprolactinemia que contribuye, conjuntamente con la deficiencia de gonadotropinas, al desarrollo de hipogonadismo.

TABLA 3. Incremento de la subunidad alfa (%) tras estímulo con TRH en los pacientes con gonadotropinoma antes y después de la cirugía

Paciente	Estudio	Subunidad alfa basal	Subunidad alfa +30 min	Incremento subunidad alfa (%) (UI)	Respuesta
7	Prequirúrgico	0,16	0,30	87,50	Positiva
	Posquirúrgico	0,20	0,27	35,00	Negativa
9	Prequirúrgico	0,37	0,59	59,46	Positiva
	Posquirúrgico	0,47	0,80	70,21	Positiva
14	Prequirúrgico	0,07	0,12	67,14	Negativa
	Posquirúrgico	0,25	0,35	40,00	Negativa
16	Prequirúrgico	0,05	0,06	20,00	Negativa
	Posquirúrgico	0,11	0,24	118,18	Positiva
19	Prequirúrgico	0,08	0,12	50,00	Negativa
	Posquirúrgico	0,02	0,05	130,43	Positiva
20	Prequirúrgico	0,26	0,48	84,62	Positiva
	Posquirúrgico	0,05	0,11	115,69	Positiva

En la mayor parte de los casos las manifestaciones neurológicas dominan el cuadro clínico sobre las propiamente hormonales. Ocasionalmente, se detectan microadenomas gonadotropos como incidentalomas hipofisarios en las técnicas de imagen realizadas por otras razones. Sin embargo, los estudios de seguimiento a medio plazo han demostrado su escasa tendencia a experimentar un crecimiento significativo¹².

Aunque la mayoría de los gonadotropinomas son capaces de producir gonadotropinas intactas o sus subunidades in vitro, las mínimas cantidades secretadas habitualmente hacen que no sea posible detectar elevaciones de éstas en sangre periférica. Este hecho dificulta notablemente el diagnóstico preoperatorio, ya que los nuevos métodos de identificación (inmunohistoquímica, cultivo celular o estudios ultraestructurales, etc.) sólo son aplicables al tejido tumoral una vez extirpado. En general, la elevación en suero de la β -FSH es la más comúnmente detectada, seguida en frecuencia por FSH intacta y subunidad alfa¹³. El incremento aislado de LH o β -LH es más raro. En un reciente estudio¹⁴ realizado sobre 38 pacientes afectados de macroadenoma no funcionante la razón LH/FSH fue 0,33.

En los años setenta se objetivó la elevación de gonadotropinas sin deberse a hipogonadismo primario en varones con macroadenomas hipofisarios¹⁵⁻¹⁷. Diez años después también se describió este cuadro en mujeres con macroadenoma hipofisario no menopáusicas y sin fallo ovárico precoz¹⁸.

Con el objetivo de conseguir una prueba diagnóstica prequirúrgica se realizaron distintos estímulos con hormonas hipotalámicas, como Gn-RH, e hipofisarias, como ACTH y TRH¹⁹. Fue en los años noventa cuando Daneshdoost et al^{6,8} comprobaron que los gonadotropinomas muestran una respuesta paradójica al estímulo con TRH, con liberación de FSH, LH o subunidades alfa o beta.

Dado que la secreción de gonadotropinas es pulsátil, y para evitar errores en la interpretación de la elevación de las concentraciones de gonadotropinas tras el estímulo, se realizaron determinaciones cada 15 o 30 min durante 90-120 min antes y después del estímulo. Algunos estudios, como los de Daneshdoost et al^{6,8}, comprueban que, cuando se evalúa β -LH tras TRH, la

capacidad discriminadora de la prueba es mayor en mujeres que en varones (el 68,7 frente al 36,8% de sensibilidad). La determinación de β -LH tras el estímulo con TRH resulta altamente específica, ya que no se produce en otros adenomas hipofisarios ni en individuos normales, pero la complejidad técnica y su coste limita su determinación a unos pocos laboratorios. La elevación paradójica de las concentraciones de gonadotropinas o sus subunidades tras la infusión de TRH puede ser útil para diferenciar los adenomas gonadotropos de otras masas intraselares, especialmente adenomas no funcionantes.

El tema no está totalmente esclarecido y el uso de la prueba de TRH subunidad alfa no se ha extendido de forma sistemática en la evaluación de los macroadenomas hipofisarios ya que es una prueba de larga duración y con cierta dificultad en la interpretación de los resultados en una afección poco frecuente en la práctica diaria. Además de las implicaciones diagnósticas antes de la cirugía, podría tener importancia en la evaluación y el manejo postoperatorio (diagnóstico diferencial entre restos tumorales y cambios posquirúrgicos).

Nuestro estudio, a pesar del tamaño reducido de la muestra, presenta una sensibilidad de la respuesta de la subunidad alfa del 50% en el grupo de gonadotropinomas, comparable a la obtenida en otros estudios realizados con un mayor número de pacientes y que oscila entre un 26,6 y un 52,4%^{20,21}. La especificidad obtenida fue del 66,6%, también equiparable a la objetivada en estudios anteriores (entre un 68,1 y un 75%). Se ha descrito respuesta de la subunidad alfa tras el estímulo con TRH en controles con adenoma hipofisario productor de GH y controles con otros tumores en la región pituitaria (cordomas, craneofaringiomas, etc.)^{20,22-24}. No está claro que la respuesta de la subunidad alfa se origine en las células gonadotropas o en otras líneas celulares. Una explicación podría ser la cosecreción con TSH, aunque no se ha demostrado relación entre ambas respuestas. Algunos autores postulan que el incremento de subunidad alfa tras el estímulo tiene valor diagnóstico de origen gonadotropo sólo en hipopituitarismo²¹.

Las limitaciones de nuestro estudio han sido el escaso número de pacientes y no haber realizado el estudio

prequirúrgico a un porcentaje no desdeñable de éstos, por lo que no se conoce si la respuesta paradójica al estímulo con TRH ya estaba antes de la intervención en este grupo. El seguimiento en el tiempo y la evolución, junto con la pruebas de imagen, nos ayudarán a discernir si la determinación de las concentraciones séricas de las gonadotropinas o de sus subunidades (principalmente la subunidad alfa) puede ser útil para el seguimiento posquirúrgico de los gonadotropinomas y si dicha prueba es un buen indicador de persistencia y/o recidiva tumoral cuando las pruebas de imagen no son concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Franzin A, Giovanelli. Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *J Neuro-Oncology*. 2001;54:167-77.
2. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev*. 1985;6:552-63.
3. Black PM, Hsu DW, Klibanski A, Kliman B, Jameson JL, Ridgway EC, et al. Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1987;66:244-50.
4. Lamberts SWJ, Nobels FRE. Clinically non-functioning pituitary tumour and gonadotrophinomas. En: Wass J, Shalet S, editores. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 192-8.
5. Oppenheim DS, Kana AR, Sangha JS, Klibanski A. Prevalence of α -subunit hypersecretion in patients with pituitary tumours: clinically non-functioning and somatotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:859-64.
6. Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, Savino P, Sergott RC, Bosley TM, et al. Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med*. 1991;324:589-94.
7. Katznelson L, Alexander JM, Klibanski. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1090-4.
8. Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, Savino P, Sergott RC, Bosley TM, et al. Identification of gonadotroph adenomas in men with clinically non functioning adenomas by the luteinizing hormone β subunit response to thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1352-5.
9. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:1173-84.
10. Gil del Alamo P, Peterson KSI, Sacomanno K, Spada A, Faglia G, Beck-Beccoz P. Abnormal response of luteinizing hormone beta subunit to thyrotropin-releasing hormone in patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:661-6.
11. Vidal N, Paules MJ, Villabona C, Gomez JM, Ferrer I. Cromogranina A en adenomas hipofisarios humanos. *Rev Esp Patol*. 2003;36:189-94.
12. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med*. 1995;151:181-92.
13. Snyder PJ. Gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1059-61.
14. Hanson PL, Aylwin SJB, Monson JP, Burrin JM. FSH secretion predominates in vivo and in vitro in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:363-70.
15. Wolf PD, Schenk EA. An FSH-producing pituitary tumor in a patient with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:561-8.
16. Snyder PJ, Sterling FH. Hypersecretion of LH and FSH by pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:544-50.
17. Kovacs K, Horvath E, Van Loon GR, Rewcastle NB, Ezrin C, Rosenbloom AA. Pituitary adenomas associated with elevated blood follicle-stimulating hormone levels: a histologic, immunocytologic, and electron microscopic study of two cases. *Fertil Steril*. 1978;29:622-8.
18. Wide L, Lundberg PO. Hypersecretion of an abnormal form of follicle stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:923-30.
19. White MC, Daniels M, Newland P, Thompson CJ, Cook D, Dewar J, et al. LH and FSH secretion and response to GnRH and TRH in patients with clinically functionless pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;32:681-8.
20. Samejima N, Yamada S, Takada K, Sano T, Ozawa Y, Shimizu T, et al. Serum α subunit levels in patients with pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:479-84.
21. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopman W, Hoekstra R, De Herder WW, Bonillon R, et al. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, α -subunit and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically nonfunctioning, α -subunit secreting and gonadotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:784-9.
22. Snyder PJ, Muzyka R, Johnson J, Utiger RD. Thyrotropin releasing hormone provokes abnormal follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone responses in men who have pituitary adenomas and FSH hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:744-8.
23. MacFarlane IA, BeardwellCG, Shalet SM, Ainslie G, Rankin E. Glycoprotein hormone α -subunit secretion in patients with pituitary adenomas: influence of TRH, LRH, and bromocriptine. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;99:487-92.
24. Winters SJ, Troen P. Pituitary glycoprotein hormone α -subunit secretion after thyrotropin-releasing hormone stimulation in normal men and men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:544-7.