Gonadotropinoma

Gonadotroph adenoma

Débora Kirilovsky, Mariela Leal Reyna***

**Especialista universitaria en Endocrinología, Centro de Especialidades Médicas CEM, Reconquista, Santa Fe, Argentina*
***Especialista universitaria en Endocrinología Servicio de Endocrinología, Hospital (PFA) Churruca-Visca, Uspallata 3400, Buenos Aires, Argentina.*
E-mail: marielalealr@fibertel.com.ar

Resumen

El gonadotropinoma es el tumor hipofisario que deriva del gonadotropo. Produce gonadotrofinas (GNT) intactas y/o sus subunidades α/β, pero no suele haber evidencia clínica de hiperproducción hormonal. Es el más común entre los adenomas no funcionantes. Estos y los gonadotropinomas derivan casi con seguridad de la misma célula gonadotropa y forman parte de un espectro que va desde el adenoma *null cell* (verdadero no secretor) al gonadotropinoma asociado con valores séricos elevados de GNT. El tratamiento de elección es quirúrgico con abordaje transeptoesfenoidal. En micro y macroadenomas menores de 2 centímetros no funcionantes sin efecto de masa, puede mantenerse una conducta expectante.

Palabras clave: gonadotropinoma, gonadotrofinas (GNT), subunidad α (a-GSU), subunidad β (b-FSH / b-LH).

Abstract

The gonadotroph adenoma is a pituitary tumor gonadotroph cell-derived. Although it produces gonadotropins (GNT) and/or their α/β subunits, there is usually no clinical evidence of hormone hypersecretion. The gonadotroph adenoma is the most frequent among clinically non-functioning pituitary adenomas. Both of them are almost certainly derived from the same gonadotroph cell; they form part of a spectrum of neoplasms derived from the "null cell" adenoma (a non-hormone-secreting tumor) to gonadotropinomas associated with high serum values of GNT. The trans-septo-sphenoidal surgery is the treatment of choice. An expectant behavior could be an alternative option in patients with silent, microadenomas or macroadenomas smaller than 2 centimeters, without mass effect.

Introducción

Los tumores hipofisarios, casi en su totalidad adenomas, representan el 10-15% de las neoplasias intracraneales. La aparición de metástasis por un carcinoma hipofisario es extremadamente rara, aunque sí son relativamente frecuentes los tumores de comportamiento agresivo que muestran señales de invasión y esto se debe a que exhiben un amplio rango de actividad hormonal y proliferativo, reflejo de su citodiferenciación[1,2].

El término gonadotropinoma se refiere al tumor hipofisario productor de gonadotrofinas (GNT) intactas y/o de sus subunidades α/β. Los adenomas no funcionantes y los gonadotropinomas derivan, casi con seguridad, de la misma célula gonadotropa y forman parte de un espectro que va desde el adenoma *null cell* (verdadero no secretor) al gonadotropinoma asociado con valores séricos elevados de gonadotrofinas. Aquellos identificados en pacientes sin evidencia de hipersecreción hormonal son denominados "clínicamente no funcionantes" y representan entre el 30-40% de todos los tumores hipofisarios. Los avances en radioinmunoanálisis, técnicas de inmunocitoquímica y de biología molecular han podido determinar que la mayoría (80%-90%) de los adenomas clínicamente no funcionantes y antiguamente identificados como cromófobos, son en realidad productores de gonadotrofinas o de algunas de sus subunidades[3,4].

Tumorogénesis

Aunque son monoclonales en su naturaleza, los mecanismos que llevan al desarrollo de lesiones tumorales aún no están bien establecidos.

Existen dos teorías principales acerca de la patogénesis tumoral hipofisaria:

Estimulación hormonal: tanto un exceso de la estimulación hormonal por factores hipotalámicos o de crecimiento, como la pérdida de la regulación hormonal inhibitoria, producen un aumento de la proliferación en células normales e incrementan el riesgo de que ocurran mutaciones genéticas durante las progresivas mitosis que transformen a las células. El desarrollo tumoral a partir de estas células transformadas dependerá de los mismos estímulos que aumentaron la proliferación.

Defectos intrínsecos de la hipófisis: los tumores hipofisarios están compuestos por una población celular de origen monoclonal[1].

La proliferación celular descontrolada y la viabilidad sobre clones celulares normales son características marcadoras de tumores que ocurren como consecuencia de alteraciones genotípicas o fenotípicas de las células. Intervienen eventos con participación activa de genes relacionados en el proceso de inmortalización y regulación del ciclo celular.

Los protooncogenes y genes supresores tumorales están expuestos a mutaciones durante la división celular. Una vez establecida la alteración genética y, por consiguiente, la inestabilidad genómica, se acumulan más fácilmente alteraciones adicionales[2].

En los tumores de comportamiento agresivo, se ha observado mayor expresión de ciclinas A, B, D y E, comparados con tejido hipofisario normal[5].

El protooncogén PTTG (*pituitary tumor transforming gene*) promueve aneuploidía. Estimula la expresión del factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2), promotor de la angiogénesis y mitogénesis. El FGF aumenta la expresión de PTTG y constituye un mecanismo de retroalimentación positiva. El PTTG no se expresa en el tejido hipofisario normal[1,2]. Se ha observado correlación entre su sobreexpresión y la agresividad tumoral.

Estos tumores sobreexpresan el gen de BMP (proteína morfogenética ósea) y de la proteína neuroespecífica 3 inducible por ácido retinoico (BRINP 3) localizada en las mitocondrias cerebrales. Esta última promueve la proliferación, migración e invasión de las células tumorales[6].

La proteína Ras pertenece a la superfamilia de proteínas G que unen a guanosina-trifosfato (GTP). La proteína mutada se une eficientemente a GTP y genera una señal constante de estimulación que provoca una proliferación celular descontrolada[2]. Las mutaciones activadoras en los genes Gsp que codifican para la proteína estimuladora Gs y en GNAS1, responsable de la regulación de la GTPasa (hidroliza al GTP), producen la activación constitutiva de la proteína G e independiente del ligando[5].

Los receptores acoplados a la proteína G han emergido como piezas clave en el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis[2].

La proteína-quinasa C (PKC), cuyo gen está ubicado en el cromosoma 17, participa en la regulación del crecimiento y la proliferación celular mediante la fosforilación de proteínas. Se han demostrado mutaciones del gen en algunos adenomas invasivos, incluido un no secretor[5].

Recientemente, se ha implicado a las vías de señalización Ras-BRAF-proteína-quinasa mitogénica activada (MAPK) y Wnt en la génesis de los adenomas no funcionantes[7].

Se ha comunicado tanto mayor como menor expresión de folistatina[3].

La pérdida de la condición heterocigota (genes supresores de tumor) se ha observado para los cromosomas 9, 11q13 (no MEN-1) y 13 en aproximadamente el 15% de los adenomas hipofisarios espontáneos y a menudo se correlaciona con el tamaño tumoral y la invasividad[5,8].

La inactivación del gen codificante de la proteína P 27 ocasiona la incapacidad de transferirla al núcleo, donde es requerida para inhibir la progresión del ciclo celular al unirse al complejo ciclina/CDK (quinasa dependiente de ciclina). Está involucrada en la progresión hacia el comportamiento agresivo.

La pérdida del gen MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple tipo-1) genera un desorden hereditario autosómico dominante caracterizado por la formación de tumores o hiperfunción paratiroidea, de los islotes pancreáticos, adenohipófisis y, menos frecuentemente, tumor carcinoide, tiroideo y adrenal. Está localizado en la región 11q13[5,8,9].

La metilación (mecanismo epigenético silenciador transcripcional) puede explicar la inactivación de genes supresores tumorales como el gen p16 (activador de Rb), GAADD45γ[5], genes de proteína-quinasa asociados con la muerte celular y MEG-3. El MEG-3 es un gen expresado desde el alelo materno y se expresa intensamente en hipófisis normal, pero no en tumores clínicamente no funcionantes derivados de las células gonadotropas. Suprime la proliferación celular y es capaz de estimular la función de transactivación de p53[10].

Otra característica inherente a varios tipos de tumores es la adquisición de resistencia a la apoptosis. La inmortalización puede obtenerse por el aumento de la expresión de la telomerasa.

También intervienen los factores de crecimiento epidérmico (EGF) y FGF y sus receptores. El FGF-2 (*basic* FGF o bFGF) tiene actividad mitogénica, angiogénica y neurotrópica. El FGF-4 se expresa solamente en tejido embrionario y está involucrado en la génesis de tumores más agresivos[2].

El patrón de expresión de varios subtipos de receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) en adenomas hipofisarios, incluidos los gonadotróficos, demuestra que cerca de la mitad de los adenomas expresan la isoforma FGFR 4 K truncada[5].

El transcripto del sustrato 8 (Eps8) de la vía del receptor del EGF está sobreactivado y ejerce un potente efecto proliferativo celular y antiapoptótico[11].

Los factores de transcripción esteroideogénico-1 (SF-1) y DAX-1 se expresan en el gonadotropo normal y también en el gonadotropinoma[12].

Expresan el gen para el receptor de estrógenos. En la tumorogénesis hipofisaria, los estrógenos, a través

de su receptor, estimulan la transcripción de genes como PTTG, FGF, FGFR y factor de crecimiento transformante (TGF) α y β. Los adenomas no funcionantes tienen menor expresión del receptor de estrógenos (isoforma β)[5]. El receptor de andrógenos está presente en el gonadotropo normal, en gonadotropinomas y adenomas *null cell* con alto porcentaje de inmunopositividad comparado con otros tipos de adenomas hipofisarios[13].

Otro factor de transcripción en gonadotropinomas es el Ptx2[3,8].

El adenoma puede derivar en un carcinoma por el Ras (infrecuente). En contraste con otros tumores, raramente se hallan presentes en los tumores hipofisarios los oncogenes o genes supresores de tumores clásicos como Rb (retinoblastoma), Ras o p53[6].

Fisiopatología

Aunque producen GNT o sus subunidades glucoproteicas (GSU) in vitro e in vivo, ésta no suele ser suficiente como para elevar los niveles en sangre. La molécula intacta de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) tiene acción biológica y no así las subunidades libres[14-16].

Suelen ser no funcionantes, de crecimiento lento (años e incluso décadas)[17] y diagnosticarse por producir manifestaciones clínicas de masa ocupante del espacio selar. Constituyen el 30% de los adenomas hipofisarios[8]. Se postula que los gonadotropinomas producen pequeñas cantidades de GNT como dímeros intactos biológicamente activos y una desproporcionada cantidad de subunidades inactivas que determina una alteración en el mecanismo de acoplamiento con pérdida de actividad biológica. Este mecanismo, conjuntamente con la alteración en el estímulo de hormona liberadora de GNT (GnRH) sobre los gonadotropos por el efecto de masa y la hiperprolactinemia secundaria al mismo fenómeno compresivo, serían los responsables de hipogonadismo hipogonadotrófico[3].

Secretan preferentemente FSH y en estos casos, también pueden ocasionar hipogonadismo por *down-regulation* de receptores gonadales[18]. La cosecreción de varias hormonas puede reflejar el origen en la célula *stem cell* primitiva o en una línea madura dimorfa.

Los tumores mayores de 1 cm de diámetro (macroadenomas) tienen mayor propensión para crecimiento y pueden ser agresivos localmente[8].

Manifestaciones clínicas

Tienen una prevalencia de 50 a 60 casos por millón de habitantes y una incidencia de 4 a 5 casos por millón de habitantes y por año. Se presentan por igual en ambos sexos con un pico de incidencia entra la 5ª y 6ª década de la vida[14]. Otros autores comunican una mayor frecuencia en varones de mediana edad[15]. Los adenomas no funcionantes son extremadamente raros en niños y adolescentes[19].

Cuando son diagnosticados, aproximadamente en el 90% de los casos se trata de un macroadenoma debido a la ausencia de un síndrome clínico por sobreproducción hormonal y al crecimiento lento de estos tumores durante años[17].

Los gonadotropinomas familiares aislados son mucho menos frecuentes (5% de la población total) y en general tienen pobre respuesta al tratamiento, se presentan en pacientes más jóvenes con grandes tumores[20].

Los carcinomas son muy infrecuentes. Se diagnostican por la presencia de metástasis[21]. Dos terceras partes son funcionantes y la sobrevida es mala.

Efectos de masa ocupante

- Alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico y/u otras estructuras anatómicas de la vía óptica. Es el síntoma más frecuente y está presente en casi el 70% de los pacientes, especialmente alteraciones del campo visual y disminución de la agudeza visual. También pueden producir escotomas y ceguera al color rojo.
- Cefalea por estiramiento de la duramadre.
- Hipopituitarismo: resulta de la compresión del tallo que acarrea un déficit de factores hipotalámicos y/o por compresión/invasión pituitaria por el tumor. La mayoría de los pacientes presentan déficit de hormona de crecimiento (GH) y de GNT[17]. El compromiso tirotropo y corticotropo es menos frecuente (80 y 60% respectivamente)[14].
- El hipogonadismo hipogonadotrófico en el hombre provoca disminución de la libido, impotencia sexual, infertilidad, atrofia testicular, astenia, disminución de fuerza y de masa muscular, osteoporosis y pérdida de caracteres sexuales secundarios. En la mujer, el déficit de esteroides sexuales puede ocasionar alteraciones de fase lútea, oligomenorrea, amenorrea, sequedad vaginal, sofocos, osteoporosis, atrofia mamaria e infertilidad.
- En niños puede producir retraso puberal y de crecimiento[19].
- Compromiso de pares craneales: la extensión del tumor en dirección lateral hacia los senos cavernosos produce alteración de los pares craneales III, IV, V1, V2 o VI. Se puede manifestar como dolor facial o ptosis. Esta presentación ocurre, en general, de forma súbita debido a apoplejía tumoral y más raramente de forma lenta por invasión tumoral propiamente dicha[5].
- Hiperprolactinemia: se encuentra un ascenso leve de prolactina (PRL) en el 45 al 65% de los pacientes[7,14].

Síntomas hipotalámicos: hiperorexia, cambios conductuales, disfunción del sistema nervioso autónomo, desregulación térmica.

- Manifestaciones clínicas infrecuentes: hidrocefalia por compresión del foramen de Monro o del acueducto de

Silvio, hipertensión endocraneal, rinorraquia por erosión del piso selar, sinusitis, meningitis, diabetes insípida, epilepsia temporal, apoplejía hipofisaria.

• **Asintomáticos** y ser un hallazgo incidental (4-20%) durante la realización de un estudio por imágenes cerebral[15,16].

• Los síntomas de **sobreproducción hormonal** son infrecuentes[17]. En las mujeres, el exceso de FSH puede ocasionar hiperestrogenismo, hiperplasia endometrial y un cuadro de hiperestimulación ovárica con dolor abdominal[18]. El gonadotropinoma debe considerarse en el diagnóstico diferencial de mujeres premenopáusicas con historia reciente de oligomenorrea y/o infertilidad, quistes anexiales bilaterales generalmente mayores de 15 mm y aumento de FSH y estradiol con LH suprimida[4,22]. El aumento de FSH en varones puede producir aumento del volumen testicular[23] por proliferación de los túbulos seminíferos y aumento en las concentraciones de inhibina circulante[5]. Los tumores productores de LH son muy infrecuentes y pueden producir aumento de los niveles plasmáticos de testosterona en varones con acné y seborrea. Se han reportado casos de pubertad precoz[4,14].

Diagnóstico

a. Bioquímico: el 35% de los pacientes muestran elevación de GNT en suero, generalmente FSH[14]. Existe secreción preferencial de FSH sobre LH tanto in vivo como in vitro[7,24,25]. In vivo predomina la elevación de los niveles de subunidad β de FSH (b-FSH) aislada o acompañada de un aumento de FSH total o subunidad α glucoproteica (a-GSU). En los estudios in vitro es más frecuente encontrar aumento de a-GSU y en menor cuantía de subunidad β de FSH y LH (b-LH). Se postula que estos hallazgos se deben, por un lado, a niveles periféricos inadecuados difíciles de detectar por los diferentes ensayos de medición, y por el otro, a una alteración en la biosíntesis o secreción de las células adenomatosas[3].

En el varón: la concentración sérica elevada de FSH basal junto con una lesión intraselar generalmente sugiere un gonadotropinoma. El diagnóstico es más certero si además presenta:

- Elevación de los niveles séricos de GNT y/o de sus subunidades tras el estímulo con hormona liberadora de tirotrofina (TRH), especialmente de b-LH. Se observa esta respuesta en el 40% de los pacientes[17,26,27].
- Aumento en las concentraciones séricas de LH y testosterona en los gonadotropinomas secretores de LH intacta[4].
- En la mayoría de los hombres, la testosterona se encuentra normal o baja debido al efecto de masa[17].

En la mujer: el diagnóstico de un gonadotropinoma basado en los valores séricos elevados de LH y FSH basales es más dificultoso, dado que pueden estar elevados en la menopausia o en falla ovárica precoz. Sugiere gonadotropinoma:

- Concentraciones elevadas de FSH y disminuidas de LH.
- Valores séricos de FSH y LH intactas normales y aumento de a-GSU.
- Aumento en los niveles de estradiol y de FSH en presencia de hiperplasia endometrial, quistes ováricos y amenorrea u oligomenorrea.
- El dato analítico más frecuente es el aumento de FSH o LH o de la b-LH tras el estímulo con TRH[4].

En la mitad de los pacientes, la administración repetida de GnRH produce aumento persistente de las GNT y sus subunidades, resultado de la inexistencia de desensibilización de las células tumorales ante el estímulo prolongado[14].

Se deben valorar los ejes hipofisarios restantes: somatotropo, lactotropo, corticotropo y tirotropo[14].

En los hipogonadismos primarios de larga evolución, el aumento de los niveles de GNT es menor, se observa tanto para FSH como para LH y no hay respuesta de las GNT intactas ni de las subunidades al estímulo con TRH[4].

Se ha descripto la secreción concomitante de TSH y PRL. La hiperprolactinemia por desconexión (compresión del tallo hipofisario por el tumor) es frecuente. Los niveles mayores de 200 ng/ml sugieren la presencia de un prolactinoma[16]. La determinación de cromogranina A luego del estímulo con TRH es poco sensible pero específica para diferenciar un tumor no endocrino de un adenoma hipofisario[27].

b. Evaluación oftalmológica: es útil para determinar la extensión y la repercusión del proceso tumoral, así como para el control evolutivo tras el tratamiento.

1) Síntomas:

Agudeza visual: la alteración temprana de la agudeza visual se observa en tumores de gran tamaño o un quiasma óptico muy anteropuesto. El compromiso de la visión del color, por lo general, precede en el tiempo a la disminución de la agudeza visual. La pérdida de visión es lentamente progresiva, puede ser uni o bilateral, aunque en la mayoría de los casos es asimétrica. En los casos de expansión tumoral anterior o quiasma posfijado, la disminución de visión puede preceder al defecto campimétrico (poco frecuente).

Ocasionalmente se produce pérdida brusca de la visión como consecuencia de una expansión tumoral rápida, infartos o hemorragias y es un indicador de la necesidad de tratamiento quirúrgico para obtener la recuperación visual.

Alteración pupilar*:* por invasión del seno cavernoso (compromiso del III par completo o de la vía simpática).

Fondo de ojo: por lo general es normal, salvo que se produzca edema de papila por síndrome de hipertensión

endocraneal o signos de atrofia óptica en entidades de larga evolución.

Diplopía: síntoma poco frecuente en los tumores hipofisarios e implica habitualmente la expansión del tumor hacia el seno cavernoso con compromiso de los pares oculomotores III, IV y VI. En ocasiones, la diplopía obedece a la pérdida del campo visual temporal. Los campos nasales indemnes se deslizan y producen una imagen doble.

Otras anomalías sensoriales: pérdida de la percepción de profundidad consecutiva a la pérdida completa de los campos temporales. Las alucinaciones visuales son muy raras. Posiblemente se relacionan con compresión peduncular o del lóbulo temporal.

2) Métodos de estudio:

Campo visual: se puede efectuar:

Por confrontación: la información que brinda es muy limitada.

Campo visual computado: el defecto bitemporal sigue siendo el paradigma de la lesión quiasmática.

Perímetro de Goldman: carece de la posibilidad de una comparación objetiva y numérica de la progresión del defecto[28].

Potencial occipital o visual evocado: son útiles para descartar lesiones desmielinizantes de la vía óptica[4].

c. Imágenes:

Radiología simple: la incidencia de perfil es más útil. Puede observarse erosión en las apófisis clinoides anteriores y posteriores o del piso selar (imagen doble o triple), erosión del contorno, aumento del diámetro, deformación global. Ha sido relegada por el uso de la resonancia magnética nuclear (RMN)[29].

RMN y tomografía computada (TC): la RMN de región selar es el método de imagen de elección. Evalúa mejor en los cortes coronales y sagitales cada 3 mm, con tiempos vasculares, sin gadolinio o con él. Muestra adenomas desde 2-3 mm de diámetro mayor.

La TC con contraste yodado intravenoso evalúa mejor las estructuras óseas y se utiliza en caso de no contar con un resonador[17]. Permite distinguir calcificaciones[4].

Es frecuente la falta de correlatividad entre las imágenes de ambos métodos.

Los adenomas productores de glucoproteínas suelen ser centrales y anteriores.

Microadenomas (tumores menores de un centímetro): la mayoría presentan una intensidad (RMN) y una densidad (TC) tisular mayor que la del parénquima hipofisario normal y en las imágenes muestran un color gris-blancuzco. Pocos microadenomas son de igual o menor intensidad/densidad que el tejido hipofisario normal.

Deben considerarse siempre los signos indirectos causados por acción del tumor: deformación y asimetría de la glándula, desplazamiento lateral del tallo hipofisario, compresión de la cara medial de los senos cavernosos y erosiones de las paredes selares.

Tiñen tardíamente con el contraste. En los registros precoces son francamente hipointensos/hipodensos con respecto al tejido hipofisario normal. En los registros medios, son isointensos/isodensos y no identificables, mientras que en los registros tardíos, son hiperintensos/hiperdensos.

Macroadenomas: el adenoma supera 1 cm de diámetro. Las imágenes dependerán de la morfología, del grado de tinción y de la dirección de crecimiento del tumor.

La señal emitida por los macroadenomas en RMN y TC no difiere de las descriptas para los microadenomas, salvo la mayor frecuencia de hemorragias, necrosis, degeneración quística y calcificaciones.

Los adenomas mayores tienden a crecer en dirección ascendente e invadir la cisterna supraselar y desplazar hacia arriba el quiasma y los nervios ópticos. También se dirigen hacia el seno esfenoidal y los senos cavernosos. Los adenomas gigantes crecen en todas direcciones, aunque es frecuente el predominio de alguna.

Con contraste intravenoso, la tinción tumoral suele ser escasa en la faz precoz del estudio y alcanza su pico en las fases intermedias y tardías. Las zonas de necrosis, degeneración quística y hemorragias crónicas no tiñen[29] (FIGURA 1).

Otros métodos de imágenes: si los resultados de laboratorio y las imágenes de TC y/o RMN no ayudan a diferenciar el origen de la lesión, pueden utilizarse otros métodos como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía con emisión de fotón único (SPET); centellografía con octreótido, o con 11C-Deprenyl. El PET con (18F) fluoro-ethyl-spiperona (trazador con gran afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2), puede ser útil ya que, es negativo en lesiones de otro origen como meningiomas o craneofaringiomas[14].

d. Histológico: junto con los tirotropinomas, constituyen los adenomas hipofisarios productores de glucoproteínas.

Frecuentemente son sinusoidales, papilares y ocasionalmente difusos, cromófobos o anfófilos con pocos gránulos positivos con la técnica de PAS.

En aproximadamente el 50% de los gonadotropinomas en el hombre, se observan áreas bien diferenciadas con otras similares a los adenomas *null cell*. Pueden existir también formaciones de folículos con material acidófilo PAS positivo.

La mayoría de los gonadotropinomas en la mujer joven tienen ultraestructura monótona, pero suelen tener áreas de transformación vacuolar del aparato de Golgi que le da un aspecto de panal de abeja, específico de los gonadotropinomas en la mujer[21].

Tanto la microscopía electrónica como la inmunohistoquímica muestran gránulos secretorios con contenido hormonal variado, aunque la mayoría son positivos para una o más hormonas hipofisarias glucoproteicas y/o para las subunidades. Los adenomas *null cell* (no producen hormonas in vivo, pero expresan los genes para la producción de GNT, liberan GNT in vitro) pertenecen al grupo de origen gonadotrófico, tienen una tasa muy baja de síntesis hormonal o bien producen precursores hormonales biológicamente inactivos o fragmentos de hormonas u hormonas no identificadas todavía. Se distinguen dos subtipos: no oncocíticos y oncocíticos (oncocitoma hipofisario), los cuales tienen un gran número de mitocondrias que pueden ocupar el 50% del citoplasma[4]. El citoplasma es abundante, acidófilo y granular. Se puede diferenciar a los adenomas gonadotropos de los verdaderos *null cell* mediante la pesquisa inmunohistoquímica de SF-1, factor de transcripción específico de las células gonadotróficas[5,12]. En los gonadotropinomas, más del 10% de las células tiñen para LH-FSH con técnicas de inmunohistoquímica[17].

La determinación inmunohistoquímica de cromogranina A es una herramienta excelente para demostrar el origen endocrino de un tumor hipofisario, ya que es un marcador de tejido neuroendocrino[27].

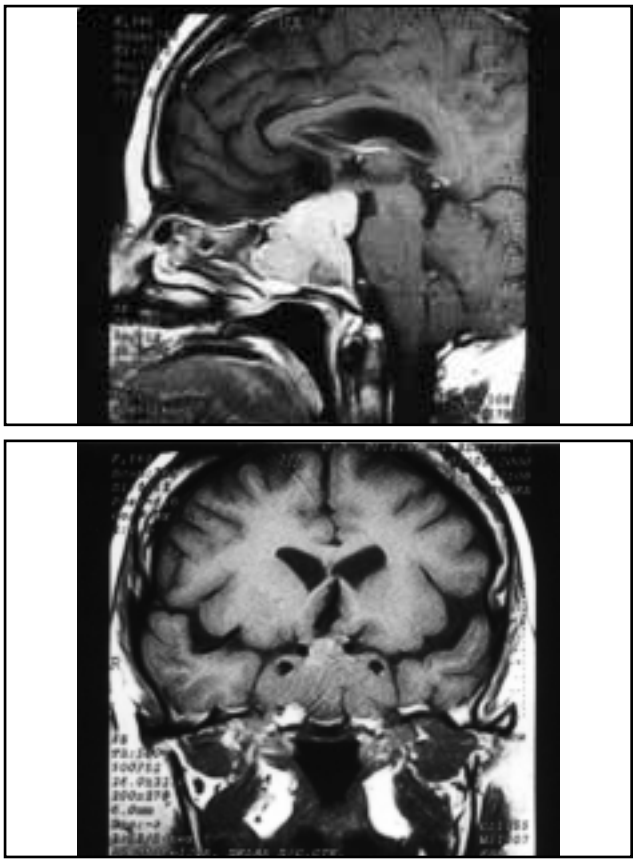

Figura 1 Corte coronal y sagital de resonancia magnética. Macroadenoma que comprime el quiasma óptico y también invade el seno esfenoidal.

Tratamiento

Objetivos: mejorar la calidad de vida y supervivencia del paciente, neutralizar el efecto de masa, revertir las alteraciones secretoras, preservar la función hipofisaria y prevenir la recurrencia[4].

En los microadenomas no funcionantes o en los macroadenomas menores de 2 cm detectados como incidentalomas y sin efecto de masa pueden mantenerse conducta expectante y realizar control clínico, bioquímico y por imágenes anual o bianual[16] (FIGURA 2).

1) Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico está indicado en adenomas funcionantes (micro o macroadenoma) y en macroadenomas con efecto de masa ocupante. La resección quirúrgica previa al embarazo puede estar indicada, dado que los macroadenomas pueden crecer durante la gestación[14,16].

La cirugía de elección es por abordaje transesfenoidal. En ocasiones, es necesario recurrir a la cirugía transcraneal debido a la extensión extraselar del tumor. En caso de hemorragia intratumoral, la cirugía puede ser requerida de urgencia.

La cirugía, aun con resección parcial, logra mejorar las alteraciones visuales en la mayoría de los pacientes, la cefalea en el 90% de los casos puede corregir la hipersecreción hormonal y aproximadamente la mitad de los enfermos recuperan de uno a tres ejes hipofisarios alterados antes del acto quirúrgico (es más frecuente la recuperación de los ejes adrenal y tiroideo)[17]. Los resultados son más favorables en tumores menores a 2,5 cm.

Actualmente puede realizarse ecografía o RMN intraoperatoria para evidenciar tamaño y extensión tumoral en tiempo real.

La cirugía endoscópica transesfenoidal logra menor tiempo quirúrgico, mejora la morbilidad posquirúrgica y reduce el tiempo de internación[8].

El resultado está supeditado a la experiencia y habilidad del neurocirujano, tamaño tumoral, grado de invasión, alteraciones hormonales prequirúrgicas y si hubo o no cirugía previa.

La remoción completa suele ser difícil de lograr debido al tamaño tumoral y a la frecuente invasión de las estructuras vecinas. Se encuentran restos tumorales en el 65%-85% de los pacientes en la RMN o TC efectuadas pocos meses luego de la cirugía[14].

La mortalidad es inferior al 1%. Las complicaciones permanentes ocurren en el 10% de los casos (hipopituitarismo, diabetes insípida, parálisis oculomotoras y alteraciones visuales). En el 20% de los pacientes pueden presentarse complicaciones transitorias, de las cuales las más frecuentes son: diabetes insípida, síndrome de

secreción inapropiada de hormona antidiurética y pérdida de líquido cefalorraquídeo[8,14,16].

La recidiva tumoral posquirúrgica oscila entre el 12 y el 45% de los casos y es infrecuente si se asocia radioterapia[14]. Los tumores que expresan genes para la producción de GNT presentan mayor tasa de marcadores de proliferación y, por lo tanto, de recurrencia[26]. La recurrencia del tumor a los 10 años de la cirugía puede alcanzar el 50% de los casos[17].

2) Radioterapia

Es efectiva para disminuir la recurrencia y el crecimiento del remanente tumoral, no obstante, su uso es limitado debido al desarrollo de efectos colaterales a largo plazo (hipopituitarismo, pérdida visual y neuritis óptica, eventos cerebrovasculares, tumores cerebrales, necrosis cerebral y disfunción cognitiva).

La identificación de pacientes con alto riesgo para presentar recurrencia clínica considerando las características relacionadas con un comportamiento más agresivo tumoral, permite seleccionar los pacientes que se beneficiarían con radioterapia.

El hipopituitarismo es la complicación más frecuente. Se presenta a 10 años en más del 80% de los pacientes cuando es administrado posquirúrgico y menos del 50% en los casos de radioterapia como tratamiento único[30,31].

Está indicada como tratamiento único en casos con contraindicaciones para cirugía y adyuvante al tratamiento médico[14,16].

• **Radioterapia convencional:** la dosis para tratamiento de adenomas hipofisarios es de 45 a 50 Gy (5000 rads) fraccionada en 25 a 30 aplicaciones de 150 a 200 rads a través de tres o más puertas de entrada para reducir la irradiación sobre el sistema nervioso central[5].

• **Técnicas modernas:** la radiocirugía (GammaKnife, sistemas basados en acelerador lineal y proton beam) y la radioterapia fraccionada estereotáxica permiten focalizar la irradiación en pequeños sectores. Produce alteraciones a nivel de la microcirculación tumoral. En la radiocirugía se utiliza una fracción única de radiación en alta dosis, alrededor de 10-15 Gy (en adenomas clínicamente no funcionantes), en una zona localizada (tumor) a fin de minimizar las complicaciones posradiación a largo plazo[30,32].

3) Tratamiento médico

Puede indicarse como tratamiento adyuvante posquirúrgico o posradioterápico y en pacientes que no pueden o no desean operarse[14,17].

• **Análogos de somatostatina y agonistas dopaminérgicos:** estos tumores expresan receptores de somatostatina y dopaminérgicos tipo 2. Inhiben la secreción de GNT y sus subunidades in vivo e in vitro[14]. Sin embargo, estas drogas controlan menos del 20% de los adenomas no funcionantes[22,33]. En algunos casos se ha utilizado para reducción del tamaño tumoral prequirúrgico con escasa respuesta.

• **Agonistas y antagonistas de GnRH:** no han demostrado ser eficaces para disminuir el tamaño tumoral, aunque los antagonistas disminuyen la secreción de FSH[34,35].

Conclusiones

El gonadotropinoma es un tumor originado en una expansión celular monoclonal.

Su comportamiento depende de la citodiferenciación.

Se presenta en la 5ª década de la vida sin distinción de sexo. Es raro en niños y adolescentes.

Mayoritariamente se comporta como macroadenoma clínicamente no funcionante y en estos casos representa el 30% de la totalidad de los adenomas hipofisarios.

El 80-90% de los adenomas no funcionantes son gonadotropinomas.

Frecuentemente se diagnostica de manera incidental o por manifestaciones clínicas de masa selar ocupante (los síntomas más frecuentes constituyen los defectos del campo visual e hipopituitarismo).

El momento relativamente tardío de diagnóstico del gonadotropinoma refleja el ritmo lento de crecimiento tumoral y las escasas manifestaciones clínicas por exceso de secreción de gonadotrofinas y/o sus subunidades.

En menos del 1% de los casos se describen carcinomas.

El diagnóstico bioquímico es dificultoso debido a que solamente el 35% secreta hormonas en concentración suficiente como para ser detectadas con los ensayos habituales. Lo más frecuente es que secrete FSH aislada o asociada a a-GSU.

Por técnicas de inmunohistoquímica se demuestra secreción de GNT intactas y/o sus subunidades.

No presenta características particulares diagnósticas diferentes de los restantes adenomas hipofisarios en RMN y TC.

El tratamiento de elección es quirúrgico y se reserva para aquellos adenomas hiperfuncionantes o grandes macrodenomas. Las recurrencias son comunes y suelen requerir cirugías adicionales o terapia radiante, lo que trae aparejado el riesgo de complicaciones subsiguientes.

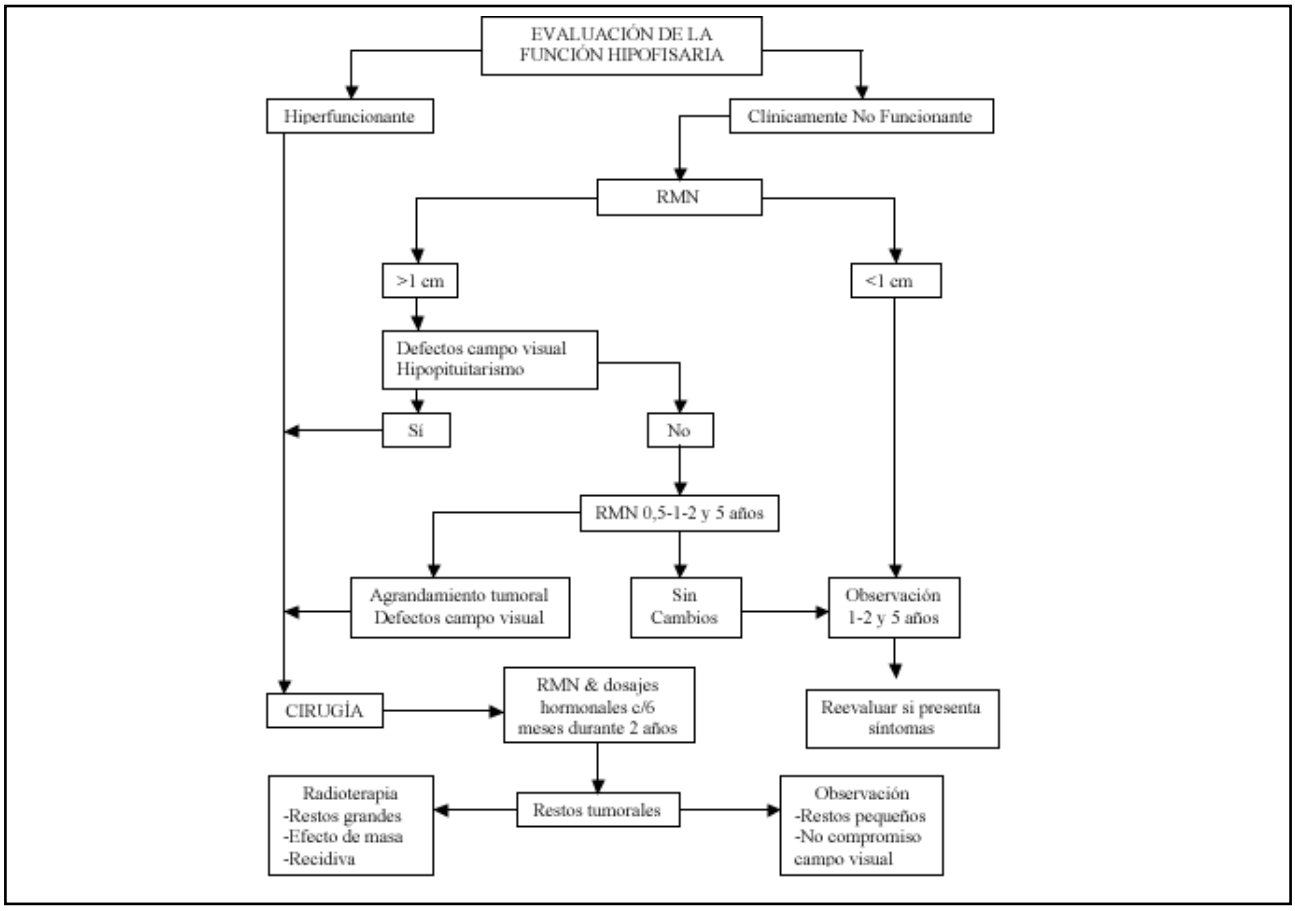

Figura 2 Algoritmo de manejo de adenomas no funcionantes y gonadotropinomas. Modificado de referencias 4, 8 y 16.

Referencias

1. Giacomini D, Carbia Nagashima A, Arzt E. Tumores hipofisarios. En: Stalldecker G (ed.) Hipófisis: Fisiopatologia (1ª edición), Cap. 10. Buenos Aires: MEDIciencia. 2005:175-195.

2. Pinto EM, Bronstein MD. Aspectos moleculares da tumorigênese hipofisária. Arq Brás Endocrinol Metab 2008; 52(4):599-610.

3. Chervín AB, Vitale MN. Adenomas clínicamente no funcionantes. Gonadotropinomas. En: Stalldecker G (ed.) Hipófisis: Fisiopatologia (1ª edición), Cap. 11. Buenos Aires: MEDIciencia. 2005:197-222.

4. Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Català M, Lucas T, Páramo C, Picó A, Torres E, Tortosa F, Varela C, Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. Endocrinol Nutr 2006; 53(1):13-18.

5. Abucham J, Vieira TC. Adenomas hipofisarios produtores de glucoproteínas: patogênese, diagnóstico e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(5):657-673.

6. Shorts-Cary L, Xu M, Ertel J, Kleinschmidt-Demasters BK, Lillehei K, Matsuoka I, Nielsen-Preiss S, Wierman M. Bone morphogenetic protein and retinoic acid-inducible neural specific protein-3 is expressed in gonadotrope cell pituitary adenomas and induces proliferation, migration and inavasion. Endocrinology 2007; 148 (3):967-975.

7. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. Horm Res 2009; 71(suppl 2):123-130.

8. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.) Williams Textbook of Endocrinology (11ª edición), Cap. 8, sección II: Hypothalamus and Pituitary. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008:155-261.

9. Sztal-Mazer S, Topliss DJ, Simpson RW, Hamblin PS, Rosemfeld JV, McLean CA. Gonadotroph adenoma in multiple neoplasia Type 1. Endocr Pract 2008; 14(5):592-594.

10. Gejman R, Batista D L, Zhong Y, Zhou Y, Zhang X, Swearingen B, Stratakis CA, Hedley-Whyte ET, Klibanski A. Selective loss of MEG3 expression and IG-DMR hypermethylation in the MEG3/DLK1 locus in human clinically non-functioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4119-4125.

11. Xu M, Shorts-Cary L, Knox AJ, Kleinsmidt-De-Masters B, Lillehei K, Wierman ME. Epidermal Growth Factor Receptor Pathway Substrate 8 Is Overexpressed

in Human Pituitary Tumors: Role in Proliferation and Survival. Endocrinology 2009; 150: 2064-2071.
12. Aylwin SJB, Wilch JP, Davey CL, Geddes JF, Wood DF, Besser GM, Grossman AB, Monson JP, Burrin JM. The relationship between steroidogenic factor 1 and DAX-1 expression and in vitro gonadotropin secretion in human pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2476-2483.
13. Bernd W, Scheithauer BW, Kovacs K, Zorludemir S, Lloyd RV, Erdogan S, Slezak J. Immunoexpression of androgen receptor in the nontumorous pituitary and in adenomas. Endocr Pathol 2008; 19:27-33.
14. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Franzin A, Giovanelli M. Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. Journal of Neuro-Oncology 2001; 54:167-177.
15. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Neurosurgery 2007; 61:580-585.
16. Molitch ME. Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37:151-171.
17. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. Pituitary 2006; 9:317-321.
18. Djerassi A, Coutifaris C, West VA, Asa SL, Kapoor SC, Pavlou SN, Snyder PJ. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:591-594.
19. Abe T, Lüdecke DK, Saeger W. Clinically non secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence. Neurosurgery 1998; 42(4):744-750.
20. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2007; 157:371-382.
21. Molina HA, Chimelli L. Histopatología de neoplasias adenohipofisarias. En: Stalldecker G (ed.) Hipófisis: Fisiopatología (1ª edición), Cap. 1. Buenos Aires: MEDIciencia. 2005:1-25.
22. Mor E, Rodi IA, Bayrak A, Paulson RJ, Sokol RZ. Diagnosis of pituitary gonadotroph adenomas in reproductive-aged women. Fertil Steril 2005; 84(3):757e1-757e6.
23. Pigny P, Henric B, Lahlou N, Christin S, Mazzuca M, Dewailly D, Boersma A. A gonadotroph adenoma with a high proportion of basis FSH isohormones by chromatofocusing. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2407-2408.
24. 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: 363-370.
25. Davis JR, McNeilly JR, Norris AJ, Popet C, Wilding M, McDowell G, Hollands JP, McNeilly AS. Fetal gonadotrope cell origin of FSH-secreting pituitary adenoma – insight into human pituitary tumour pathogenesis. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65:648-654.
26. Gruszka A, Kunert-Radek J, Pawlikowski M. Serum alpha-subunit elevation after TRH administration: a valuable test in presurgical diagnosis of gonadotropinoma? Pol J Endocrinol 2005; 1(56):14-18.
27. Bouillon Lambert SW. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, alfha-subunit, and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically nonfunctioning, alpha-subunit-secreting, and gonadotroph pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:784-789.
28. Martínez H. Estudios oftalmológicos de la patología selar. En: Stalldecker G (ed.) Hipófisis: Fisiopatología (1ª edición), Cap. 18. Buenos Aires: MEDIciencia. 2005:365-387.
29. Eleta FA. Región selar. En: Eleta FA, Velán O, Farías P, Lambertini RG, Iglesias F, San Román J, Waisburg Z, Rolón AV, Schurman L, Rasumff A, D'Alotto CD, Parysow O, García Mónaco R, Pietrani MA, Eleta MA, Brandi P, Torres D (eds.) Diagnóstico por imágenes en endocrinología (1ª edición), Cap. 1. Buenos Aires: Parado Obiol artes gráficas. 2002:25-82.
30. Kanner AA, Corn BW, Greenman Y. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. Pituitary 2009; 12:15-22.
31. Gilliot O, Khalil T, Irthum B, Zasadny X, Verrelle P, Tauveron I, Pontvert D. Radiotherapy of pituitary adenomas: state of the art. Annales d'Endocrinologie. 2007; 68:337-348.
32. Molitch ME, Grossman AB. Pituitary radiotherapy. Pituitary 2009; 12:1-2.
33. Saveanu A, Jaquet P, Brue T, Barlier A. Relevance of coexpression of somatostatin and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas. Mol Cell Endocr 2008; 286:206-213.
34. Sassolas G, Lejeune H, Trouillas J, Forest MG, Claustrat B, Lahlou N, Loras B. Gonadotropin-releasing hormone agonists are unsuccessful in reducing tumoral gonadotropin secretion in two patients with gonadotropin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1998; 67:180-185.
35. McGrath GA, Goncalves RJ, Udupa JK, Grossman RI, Pavlou SN, Molitch ME, Rivier J, Vale WW, Snyder PJ. New technique for quantitation of pituitary adenoma size: use in evaluating treatment of gonadotroph adenomas with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:1363-1368.