

TRABAJO ORIGINAL

Gonadotrofinomas: análisis multicéntrico y retrospectivo de 66 pacientes

Glerean M., Vitale M., Chervin A., Manavela M., Guitelman M., Fiszlejder L., Herrera J., Stalldecker G., Carabelli A., Ballarino C., Poggi L., Mallea Gil S., Alfieri A. y Fainstein Day P.,

Departamento de Neuroendocrinología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Hospitales participantes: Htal. Santa Lucía, Htal. de Clínicas, Htal. Durand, Htal. Británico, Htal. Pirovano, Htal. Aeronáutico, Htal. Militar, Htal. Posadas y Htal. Italiano de Buenos Aires.

Resumen

Objetivo: Analizar la presentación clínica, radiológica, bioquímica y el comportamiento posquirúrgico de una cohorte de pacientes portadores de gonadotrofinomas.

Pacientes y Métodos: Se evaluaron pacientes con gonadotrofinomas estudiados en nueve centros endocrinológicos de la ciudad de Bs.As. durante el período 1983 a 2003. El criterio de inclusión fue la inmunohistoquímica (IH) positiva para hormona luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH) y/o alfa subunidad (ASU). Los adenomas plurihormonales fueron excluidos.

Resultados: Fueron analizados 66 pacientes de $51,8 \pm 12,1$ (X $\pm$ DS) años (39 varones). Los síntomas mas frecuentemente observados fueron las alteraciones visuales (72,8%), seguidas por el hipogonadismo y las cefaleas. El 10,6% se diagnosticaron en forma incidental. El 98,5% fueron macroadenomas, 56,9% de los cuales correspondieron a un estadio Hardy (EH) 3 y 29,6% a un EH 4. El tiempo de seguimiento fue de 47,8 meses (r: 5-168). El hipogonadismo definido bioquímicamente se presentó en el 82,4% de los pacientes. En su mayoría presentaban niveles bajos o inapropiadamente normales de gonadotrofinas, pero 4 mujeres y 3 varones presentaron niveles séricos elevados y disociados de FSH y LH. La hiperprolactinemia por desconexión fue observada en 45,2% de la población (X: 65.6 ng/ml r: 30-172). El hipopituitarismo se detectó en 25,7% de los casos. La cirugía fue transeptoefenoidal (TSE) en 80%; una segunda operación fue realizada en el 28% de la población. La IH fue positiva por orden de frecuencia para LH, FSH y ASU o las 3 combinaciones. La evolución posquirúrgica evidenció mejoría en el campo visual (CV) en el 41%. La presencia de restos tumorales y/o recidiva fue del 84%. Se indicó radioterapia en 37% y la sustitución hormonal fue necesaria en el 65% de los pacientes. Rev Argent Endocrinol Metab 46: 03-10, 2009

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Dirección Postal: Glerean, Mariela. Gascón 450. CP 1181. TE 4959-0200 interno: 8203. Fax 4958-4564.

Correspondencia a: e-mail: mariela.glerean@hospitalitaliano.org.ar

Palabras clave: tumores hipofisarios, gonadotrofinomas, tumores no funcionantes.

Key Words: pituitary tumors, gonadotrophinomas, non functioning pituitary tumors.

Abstract

The aim of our study was to describe the clinical-biochemical and radiologic presentation and the post surgery outcome in a cohort of patients with gonadotrophinomas. Patients were selected from nine Endocrinology Units of the city of Buenos Aires from 1983 at 2003. The inclusion criteria was defined by non-functioning pituitary adenomas with positive immunohistochemical (IH) for luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and/or alpha subunit (ASU). Immunohistochemically plurihormonal adenomas were excluded.

Sixty six patients were analyzed, aged $51,8 \pm 12,1$ (X $\pm$ DS) years; (39 men). More prevalent symptoms were visual alterations (72,8%), hypogonadism and headaches. Eleven percent was diagnosed as incidentomas. Ninety eight percent were macroadenomas, 56,9% was Hardy stage (HS) 3 and 29,6% was HS 4. The patients were followed up for 47,8 months (r: 5-168). Hypogonadism was biochemically found in 82,4%. The majority showed low or inappropriately normal levels of gonadotrophins except for 4 women and 3 men that had high and dissociated levels. Hyperprolactinemia was observed in 45,2% and was interpreted as an interference with normal dopamine inhibition of prolactin secretion (X $\pm$ -DS: 65.6 $\pm$ ng/ml, r: 30-172). Hypopituitarism was found in 25,7% of the patients. Transsphenoidal surgery was carried out in 80% and in 28% a second surgery was needed. The IH was positive for LH, FSH and ASU in this order of frequency or its combinations. Tumor persistency and/or recurrency were found in 84% of the patients. Forty one percent showed improvement of visual defects. Radiotherapy was indicated in 37% and hormonal replacement was needed in 65% of the patients. *Rev Argent Endocrinol Metab* 46: 03-10, 2009
No competing financial interests exist.

Introducción

Los tumores hipofisarios “funcionantes” que segregan hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), adrenocorticotrofina (ACTH) y tirotrofina (TSH) producen síndromes endocrinos clásicos. Aquellos tumores hipofisarios que no producen dichos síndromes clínicos son llamados “clínicamente no funcionantes” (THNF) y son tumores cada vez más frecuentemente diagnosticados (27% - 30%); se encuentran en segundo lugar en orden de frecuencia, luego de los prolactinomas.

Se presentan con sintomatología de efecto de masa cuando por su gran tamaño causan síntomas neurológicos, por síntomas de hipopituitarismo o son hallazgo incidental en estudios de imágenes ^(1,2).

Serían parte de los tumores antiguamente conocidos como cromófbos. Tienen en su mayoría (>80%) evidencia “in vitro” detectada con inmunohistoquímica (IH) o en medio de cultivo de sus células y menos frecuentemente “in vivo” de producción de gonadotrofinas intactas o sus subunidades alfa o beta de hormona folículoestimulante

(FSH), luteinizante (LH) y/o subunidad alfa (ASU) ⁽³⁻⁶⁾. Dicha evidencia rara vez, tiene un correlato clínico y/o bioquímico. La falta de correlación se debería a alteraciones en la actividad biológica de las glicoproteínas o sus subunidades, en que la producción tumoral de las glicoproteínas no es suficiente para elevar sus niveles circulantes y en dificultades metodológicas para su detección en plasma, como la falta de sensibilidad y/o a la especificidad de las técnicas empleadas ^(7,8).

Los THNF conforman morfológicamente un grupo heterogéneo, la mayoría son adenomas gonadotrofos que exhiben características ultraestructurales e IH positiva para gonadotrofinas o subunidades y son conocidos como gonadotrofinomas ⁽⁷⁻⁹⁾. Los tumores con IH negativa o sin evidencia de producción de gonadotrofinas o de las subunidades pero con evidencia molecular de origen en las células gonadotróficas, son conocidos como adenomas de células nulas o “null cells” que corresponden al 20-40% ⁽¹⁰⁾. Existe otra variedad de tumor no funcionante no gonadotrofinoma que se

originaría en las células folículoestrelladas o "spindle cells" ^(11,12). La microscopía electrónica puede ser útil para detectar características oncocíticas que han sido asociadas a tumores de comportamiento más agresivo o resistentes a radioterapia ⁽¹³⁾.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la presentación clínica, radiológica, bioquímica y el comportamiento posquirúrgico de una cohorte de 66 pacientes portadores de gonadotrofinomas diagnosticados por inmunohistoquímica.

Pacientes y Métodos

Se analizaron retrospectivamente 66 pacientes portadores de tumores hipofisarios con diagnóstico de gonadotrofinoma realizado en nueve centros endocrinológicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, estudiados durante el período de 1983 a 2003. El diagnóstico estuvo basado en el hallazgo de IH positiva de la pieza quirúrgica, para LH, FSH y/o ASU. Los adenomas plurihormonales y los de IH negativa fueron excluidos. Se debe destacar que sólo 56/66 tumores fueron diagnosticados después del año 1990, debido posiblemente a la falta de disponibilidad de la técnica de IH previamente.

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas y se registraron en una ficha diagramada por el Departamento de Neuroendocrinología de la SAEM, donde se consignaron datos personales, motivo de consulta, mediciones hormonales, campo visual (CV), imágenes (RMN y/o TC), tipo de cirugía, tipo de IH, y la evolución postratamiento.

Se definió hipogonadismo de la siguiente manera:

- en la mujer premenopáusica (tomando como valor de corte $> 0 = 50$ años de edad cuando presentaba oligomenorrea-amenorrea y en la mujer posmenopáusica, aquellas con FSH inapropiadamente normal o descendida.

- en el varón: cuando presentaban testosterona (To) total baja con o sin disfunción sexual.

Se consideraron valores patológicos de prolactina (PRL) cuando superaban los 20 ng/mL en el varón y los 25 ng/mL en la mujer. La deficiencia tiroidea de origen hipotálamo-hipofisaria fue diagnosticada cuando los niveles de tiroxina total (T4 total) o libre (T4 L) estaban descendidos y asocia-

dos con tirotrófina (TSH) normal o baja. Se consideró insuficiencia adrenal cuando el cortisol sérico matinal (8 h) era menor de 3 ug/dl o cuando la respuesta al test de adrenocorticotrofina (ACTH) fue menor de 20 ug/dl. El déficit de hormona de crecimiento (GH) no fue evaluado.

Anatomía Patológica: Todas las piezas quirúrgicas fueron estudiadas con técnicas de IH fijadas en formalina, procesadas y embebidas en parafina. Los cortes histológicos fueron examinados con técnicas de rutina hematoxilina eosina (HE) y para la IH se utilizó el método de estreptovidina-biotina-peroxidasa y anticuerpos monoclonales para FSH, LH y ASU según metodología desarrollada por Hsu y colaboradores ⁽¹⁴⁾. El grado de inmunoreactividad para LH, FSH y/o ASU fue cuantificado y un hallazgo mayor al 10% de células fue considerado positivo.

Laboratorio Hormonal

Las mediciones séricas hormonales consignadas fueron: LH, FSH, estradiol (E2), To total, ASU, PRL, T4 total, T4 L, TSH y cortisol. Fueron determinadas por radioinmunoensayo (RIE) o inmunoensayos con dos anticuerpos monoclonales, de acuerdo al método utilizado en cada hospital. Los rangos de referencia para cada determinación fueron similares en los distintos centros.

Imágenes

TC/RMN: Se evaluó el tamaño tumoral en las imágenes realizadas ya sean tomografía computada y/o resonancia nuclear magnética (TC/RMN). Se clasificó a los adenomas como: micro ($= 0 < 10$ mm) o en macroadenomas (> 10 mm) según la longitud del diámetro máximo y según el grado de invasión tumoral según estadios de Hardy (EH) ⁽¹⁵⁾.

Campo Visual: Fueron realizados el cúpula de Goldman y el computarizado entre 30-60° según las posibilidades de cada centro endocrinológico.

Resultados

Fueron analizados 66 pacientes de $51,8 \pm 12,1$ años ($X \pm DS$) (r: 22-73); 39 varones de $52,5 \pm 10,5$

Total	Mujeres	Varones	p
	27	39	
Cefaleas			
n:43 (69,3%)	18	25	ns
Alt. Visuales			
n:43 (72,8%)	13	30	p 0.017
Hipogonadismo			
n:47 (82,4%)	22	25	ns
H. Incidental			
n: 7 (10,6%)	1	6	p 0.22
Vértigo			
n: 3 (4,5%)	0	3	p 0.26
Otros:			
n: 3 (4,5%)	0	3	p 0.26
Parálisis VI par	0	1	
Trast. de conducta	0	2	

Tabla I: signos y síntomas observados en los 66 gonadotrofinomas

años y 27 mujeres de $51 \pm 14,1$ años sin diferencia significativa entre ambos ni en el número de casos ni en la edad.

1) Hallazgos clínicos y hormonales: Se enumeran en la tabla I. El tiempo de evolución de los síntomas previos al diagnóstico fue de $22,6 \pm 19,3$ meses (r: 1-72 meses).

El 82,4% de los pacientes presentaban hipogonadismo (n: 47/57). En las mujeres correspondió al 81.4% (n: 22/27) distribuidos en 12 de 12 mu-

jerer premenopáusicas y 10 de 15 mujeres posmenopáusicas. El hipogonadismo masculino se presentó en el 83,3% (n: 25/30). 22 hipogonadismo-hipo o normogonadotrófico, de los cuales 5 se asociaban a hiperprolactinemia y 3 presentaban hipogonadismo-hipergonadotrófico. En la población hipogonádica (n: 47) se analizó el perfil de gonadotrofinas. En su mayoría presentaron niveles bajos o inapropiadamente normales. Si bien la hipersecreción tumoral de gonadotrofinas es infrecuente, 14,8 % (n: 7) presentaron niveles séricos elevados y disociados de FSH en 84,5% (n: 6/7) y LH en 14,3% (n: 1/7) en presencia de hipogonadismo (tabla II).

	Edad	FSH	LH
4 Mujeres	> 50 años	63,7	14,1
		127	2,3
		200	15
	< 50 años	145	37
3 Varones		97,3	13,3
		46	2,1

Tabla II: Subgrupo de mujeres y varones hipogonádicos con gonadotrofinas elevadas.

Se observó hiperprolactinemia en 45,2% de la población (n: 28/62). La media de prolactinemia fue 65,6 ng/ml (r: 30-172). La hiperprolactinemia fue más frecuente en el sexo femenino (73% vs 25%).

Se diagnosticó hipotiroidismo secundario aislado en 3% de los casos (n: 2) y un paciente tenía hipotiroidismo primario asociado. Se constató hipoadrenalismo aislado en 3% (n: 2).

Los subtipos de hipopituitarismo se presentan en el gráfico I.

Ningún paciente presentó cuadro compatible con DBT insípida antes de la cirugía.

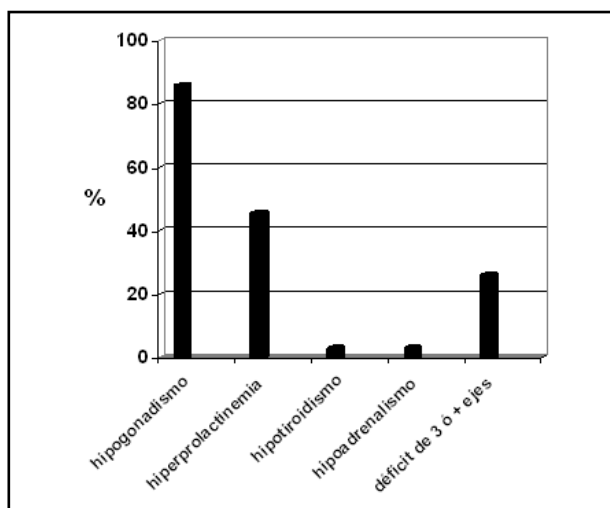


Gráfico I: Alteraciones Hormonales en los 66 gonadotrofinomas.

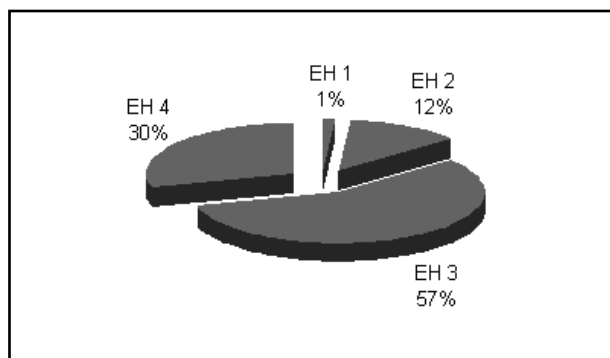


Gráfico II a: Estadios tumorales (EH) en los 66 gonadotrofinomas.

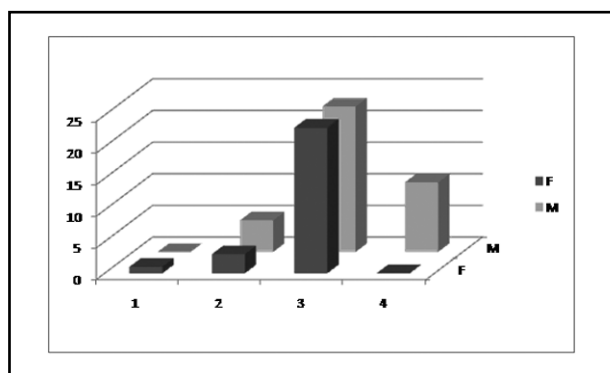


Gráfico II b: Estadios tumorales (EH) en los 66 gonadotrofinomas por sexo.

2) Imágenes

Todos menos un paciente eran portadores de macroadenomas (98,5% n: 65/66) evaluados por RMN y/o TC que correspondieron por orden de frecuencia y según EH al estadio 3: 56,9% (n: 37/65); estadio 4: 29,2% (n: 19/65) y estadio 2: 12,3% (n: 8/65). El total de pacientes del EH 4 era de sexo masculino (gráfico II a y b).

3) Campo visual

Fue hallado patológico en 72,8% (n: 43/59). Las alteraciones visuales fueron: hemianopsia bilateral en 34,8% (n: 15), amaurosis bilateral en 4,6% (n: 2), cuadrantopsia bilateral en 4,6% (n: 2), alteraciones inespecíficas en 11,6% (n: 5) y las formas combinadas en 44,2% (n: 19). Las alteraciones visuales evaluadas en la distribución por sexo y constatadas por campo visual fueron más frecuentes en el sexo masculino: 85,7% (n: 30/35) vs. 54,2% mujeres (n: 13/24) ($p < 0,017$).

4) Estudio Inmunohistoquímico

El 54% presentó IH positiva para una sola gonadotropina (FSH 23% y LH 31%). Las combinaciones fueron por orden de frecuencia FSH + LH (74%), ASU + FSH (15%), ASU + LH (4%) y 7% presentaron IH para las tres gonadotropinas.

5) Tratamiento

El tratamiento inicial y por criterio de selección fue la cirugía. El tipo de cirugía realizado fue TSE en 80% (n: 53) y subfrontal o transcraneal (SF/TC) en 20% (n: 13). El 86,3% (n: 57) de los pacientes tuvo seguimiento posquirúrgico. El 28% (n: 16) de los pacientes requirió una segunda intervención (TSE y/o SF), 56,2% (n: 9) por recidiva y 43,7% (n: 7) por persistencia o resto tumoral importante y 5,2% (n: 3) se operó en más de dos oportunidades.

6) Control posquirúrgico

El tiempo promedio de seguimiento fue de 47,8 meses $\pm$ 42,4 (r: 3 - 192 meses). Se realizaron imá-

genes (RMN/TAC) en el 86,3% y se evidenciaron restos tumorales en 84,2% (n: 48), aracnoidocele en 1,7% (n: 1) y normalización de la imagen en 14% (n: 8).

Se observó panhipopituitarismo en 7 pacientes y 3 presentaron DBT insípida central.

El campo visual mejoró en 41,3% (n: 19), empeoró en 17,4% (n: 8), se mantuvo estable en 21,7% (n: 10) y permaneció normal en 19,5% (n: 9).

Se indicó radioterapia (RT) en 36,3% (n: 24). Ocho pacientes no tuvieron seguimiento posterior. La sustitución hormonal de las deficiencias hormonales fue realizada en 65% (n: 43) de los pacientes.

Discusión

El presente análisis muestra que los gonadotrofinomas se presentan en su mayoría como macroadenomas y con síntomas relacionados al efecto de masa tumoral, siendo el hipogonadismo secundario y los trastornos visuales los más frecuentes. La edad promedio de presentación es en la 5^a década de la vida. Hubo mayor prevalencia de trastornos visuales en los varones. El tratamiento quirúrgico TSE fue de elección y una proporción considerable requirió una segunda instancia terapéutica, quirúrgica o radiante.

Antiguamente, a los tumores hipofisarios se los distinguía por la *afinidad tintorial* del citoplasma en acidófilos, basófilos y cromófilos. La clasificación actual es la *funcional* que tiene en cuenta el tipo celular, la secreción del tumor y la citogenética que se basa en la inmunohistoquímica y en ciertos casos, la microscopía electrónica con lo cual se identifican variados tipos de adenomas^(16,17). A través de técnicas de hibridación se sabe hoy que el 86% de los ANF expresan el gen para una o más hormonas glicoproteicas. Se originan en la proliferación monoclonal de células de linaje gonadotrófico aunque no se han identificado mutaciones específicas para estos tumores^(1-7,10).

De los adenomas glicoproteicos que se caracterizan por la IH positiva para LH, FSH y/o TSH, sólo se incluyeron los positivos para gonadotrofinas para obtener una muestra más específica. Un subgrupo de los THNF son clasificados como “null

cell” por no tener IH positiva para ninguna hormona aunque hoy sabemos, debido a las técnicas de biología molecular, que son capaces de sintetizar hormonas.

En nuestro análisis, 54% de la población evidenció inmunomarcación para una sola gonadotrofina con predominio de LH, y el resto para las formas combinadas; de éstas, el 74% de los pacientes evidenciaron inmunomarcación para FSH + LH y menos del 15% para ASU + FSH. Otros autores como Jameson y col. demostraron que la mayoría sintetizaban subunidades de gonadotrofinas: 79% de ASU, 38% FSH y 36% LH. (6); Katznelson y col. observaron que 57% de los tumores tenían IH positiva para ASU, 49% para FSH y 20% para LH. (5) Con técnicas de inmunocitoquímica hubo buena correlación con las técnicas de hibridación como así también cuando se utilizaron los cultivos celulares, lo que confirma la capacidad de sintetizar hormonas de estos tumores. No ha sido demostrado de igual manera una correlación entre la síntesis y la hipersecreción bioquímica evaluada en los distintos estudios “in vivo”, como tampoco lo observamos en nuestro análisis. La mayoría son “silentes”, no producen síntomas o signos de hiperfunción gonadotrófica^(16,17). La menor prevalencia de IH positiva para ASU en nuestra serie puede deberse a dificultades técnicas o a diferencias reales en las características inmunohistoquímicas.

Los modos de presentación más comunes en nuestra evaluación fueron el hipogonadismo, las alteraciones visuales, las cefaleas y la presentación incidental. Estos resultados coinciden con lo comunicado en la literatura⁽¹⁻⁵⁾.

Desde el punto de vista bioquímico de los gonadotrofinomas una minoría tiene concentraciones plasmáticas basales elevadas de LH, FSH o ASU⁽⁹⁾. Si bien está descripta la hiperrespuesta al TRH para las distintas subunidades que diagnosticaría gonadotrofinomas entre el 50 y 69% en varones y mujeres respectivamente, no utilizamos el test de TRH como screening diagnóstico debido a que su baja sensibilidad también ha sido referida previamente en la literatura⁽¹⁸⁻²¹⁾.

La mayoría de nuestra población hipogonádica presentó niveles bajos o inapropiadamente norma-

les de gonadotrofinas y la hipersecreción tumoral de gonadotrofinas fue infrecuente (14%). Se observó hiperprolactinemia en el 45% de los casos similar a lo comunicado previamente ⁽²²⁾. En general, niveles de prolactina < 200 ng/mL son compatibles con compresión del tallo, valores por encima de 200 ng/mL casi nunca son observados en los macroadenomas clínicamente no funcionantes ⁽²³⁾. Es importante descartar la presencia del llamado "efecto hook" ya que un prolactinoma puede ser erróneamente clasificado como un tumor no funcionante por valores de prolactina falsamente bajos, debido a un artefacto en el ensayo inmunoradiométrico. Este efecto hook puede ser eliminado con una dilución seriada de la muestra sérica.

La etiología del hipopituitarismo sería secundaria tanto a la compresión del tallo hipofisario con la consiguiente insuficiencia hipotalámica y/o a la destrucción del tejido hipofisario normal por la presencia tumoral. Todos los tumores a excepción de uno fueron macroadenomas, lo cual se correlaciona con la alta frecuencia de la sintomatología de efecto de masa como motivo de consulta en nuestra serie. Las alteraciones visuales son frecuentes, han sido observadas por otros autores en hasta el 89% ⁽¹⁻³⁾. En nuestro grupo fueron evidentes en el 72,8% con prevalencia superior en el sexo masculino.

La cirugía TSE fue la cirugía de elección, se realizó la SF/TC sólo en tumores de gran tamaño, invasores y de difícil acceso por TSE. La normalización de la imagen posquirúrgica fue del 16% incluido un aracnoidocele posquirúrgico. Requirieron una segunda intervención quirúrgica el 28% de los pacientes ya sea por recidiva y/o persistencia de restos tumorales. La presencia de restos o recidiva publicada previamente es de hasta 50% ^(1, 24). Es importante destacar que el 29% de los pacientes tenían un estadio tumoral 4 ^(25,26).

La mejoría y normalización del campo visual en la evaluación postoperatoria se observó en el 41% de los casos, menor a lo publicado que es del alrededor del 69% ⁽¹⁾. La incidencia de progresión de la alteración visual se presentó en el 17% de los casos, lo publicado por otros autores es menor al 15% ⁽¹⁾. En el 21% de nuestra serie el campo visual se mantuvo sin cambios o no empeoró durante

la evaluación posquirúrgica. El grupo de pacientes que no tenía alteraciones visuales, confirmadas con el campo visual, se mantuvo en esas condiciones durante su seguimiento.

En el 36% la RT fue la alternativa terapéutica indicada en casos de recidiva o restos tumorales considerados no quirúrgicos. No observamos registro de ninguna complicación relacionada con la RT pero debemos tener en cuenta que el tiempo de seguimiento promedio de nuestra serie fue de 4 años. Está descrito el uso de la RT posquirúrgica como prevención de nuevo crecimiento tumoral, sin embargo aún con la utilización de la RT posquirúrgica se observa crecimiento tumoral en el 1-36% además de la presencia de efectos adversos asociados ⁽²⁷⁾, lo que hace que el rol de la misma sea aún materia de debate.

Si bien, en la mayoría de los tumores, la extirpación completa no es posible, el tratamiento de elección es el quirúrgico.

Los gonadotrofinomas como otros tumores hipofisarios benignos, requieren seguimiento radiológico y endocrinológico de por vida.

Bibliografía

- 1 Young W, Scheithauer B, Kovacs K, Horvath E, Davis D, Randall R. "Gonadotroph Adenoma of Pituitary Gland: A Clinicopathologic Analysis of 100 Cases" *Mayo Clin Proc*, 71: 649-656, 1996.
- 2 Snyder Peter. "Gonadotroph Adenomas" Extensive Personal Experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (4): 1059-1061, 1995.
- 3 Hanson PL, Aylwin SJ, Monson JP, Burrin JM. "FSH secretion predominates in vivo and in vitro in patients with non-functioning pituitary adenomas" *Eur J Endocrinol*, 152(3):363-370, 2005.
- 4 Daneshdoost L, Gennarelli T, Bashey H, Savino P, Sergott R, Bosley T, Snyder P. "Recognition of Gonadotroph Adenomas In Women" *N Engl J Med*, 324: 589-94, 1991.
- 5 Katznelson L, Alexander J, Klibanski A. "Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas" *J Clin Endocrinol Metab*, 76 (5): 1089-1094, 1993.
- 6 Jameson JL, Klibanski A, Black PM, Zervas N, Lindell C, Hsu DW, Chester Ridway E, and Habener JE "Glycoprotein Hormone Genes Are Expressed

- in Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas" *J Clin Investigation*, 80:1472-1478, 1987.
- 7 Asa S, Gerrie B, Singer W, Horvath E, Kovacs K, Smyth H. "Gonadotropin Secretion in vitro by Human Pituitary Null Cell Adenomas and Oncocytomas". *J Clin Endocrinol Metab*, 62 (5): 1011-1019, 1986.
 - 8 Galway AB, Hshueh A, Daneshdoost L, Zhou M, Pavlou SN, Snyder P. "Gonadotroph Adenomas in Men Produce Biologically Active Follicle-Stimulating Hormone" *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 907-912, 1990.
 - 9 Nobels F, Kwekkeboom D, Coopmans W, Hoekstra R, Herder W, Bouillon R, Lamberts S. "A Comparison between the Diagnostic value of Gonadotropins, alfa subunit, and their response to Thyrotropin-releasing hormone in Clinically Nonfunctioning, alfasubunit secreting, and Gonadotroph Pituitary Adenomas" *J Clin Endocrinol Metab*, 77 (3): 784-789, 1993.
 - 10 Asa S, Cheng Z, Ramyar L, Singer W, Kovacs K, Smyth H, Muller P. "Human Pituitary Null Cell Adenomas and Oncocytomas in vitro: Effects of Adenohypophysiotropic Hormones and Gonadal Steroids on Hormone secretion and tumor Cell Morphology". *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 1128-1134, 1992.
 - 11 Roncaroli E, Scheithauer BW, Cenacchi G, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Abell-Aleff P, Santi M, Yates AJ. "Spindle cell oncocytoma of the adenophophysis: a tumor of folliculostellate cells?" *Am J Surg Pathol*, 26: 1048, 2002.
 - 12 Vajtai I, Sahli R, Kappeler A. "Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: report of a case with a 16-year follow-up" *Pathology Res Pract* ; 202 (10): 745-50, 2006
 - 13 Breen P, Flikingers JC, Kondziolka D, Martinez AJ. "Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control". *J Neurosurg*, 89: 933, 1998.
 - 14 Hsu SM, Raine L, Fanger H. "A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies". *Am J Clin Pathol*, 75:734-738, 1981.
 - 15 **Clasificación of Pituitary Tumors** (Adapted from Thapar K, Laws ER. In Krisht AF, Tindall GT. *Pituitary Disorders*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 1999; and Asa SL. In *Tumors of the Pituitary Gland*. Pituitary Adenomas Atlas of Tumor Pathology. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1998, p 51)
 - 16 Kovacs K, Horvath E, Asa SL, y col.: Pituitary cells producing more than one hormone: Human pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab*, 1989, 1:104-107
 - 17 Kovacs K, Horvath E, Ezrin C "Pituitary adenomas" *Pathol Annu*, 12 pt 2: 341-82, 1977
 - 18 Nobels F, Kwekkeboom D, Coopmans W, Hoekstra R, Herder W, Bouillon R, Lamberts S. "A Comparison between the Diagnostic value of Gonadotropins, alfa subunit, and their response to Thyrotropin-releasing hormone in Clinically Nonfunctioning, alfasubunit secreting, and Gonadotroph Pituitary Adenomas" *J Clin Endocrinol Metab*, 77 (3): 784-789, 1993.
 - 19 Vézina JL, Hardy J, Yamashita M "Microadenomas and hypersecreting pituitary adenomas" *Arq neuropsiq*, 33: (2) 119-27, 1975
 - 20 Somjen D, Tordjman K, Stern N. "Combined beta FSH and beta LH responses to TRH in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas" *Clin Endocrinol (Oxf)* 46 (5) 555-62, 1997.
 - 21 Popovic V, Damjanovic S. "The effect of thyrotropin-releasing hormone on gonadotropin and free alpha-subunit secretion in patients with acromegaly and functionless pituitary tumors". *Thyroid* 8 (10): 935-9, 1998.
 - 22 Arafah B. "Reversible Hypopituitarism in Patients with Large Nonfunctioning Pituitary Adenomas" *J Clin Endocrinol Metab*, 62 (6): 1173-1179, 1986.
 - 23 Karavitaki N, Thananalanasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N y col. "Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinemia need re-definition? A study of 228 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma" *Clin Endocrinol (Oxf)* Oct; 65 (4): 524-9, 2006.
 - 24 Jaffe Ca. "Clinically non-functioning pituitary adenoma" *Pituitary* 9 (4): 524-9, 2006.
 - 25 Chanson P, Brochier S. "Non-functioning Pituitary Adenomas" *J Endocrinol Invest*, 28 (11 Suppl International) 93-9, 2005
 - 26 Schaller B. "Gender-related Differences in Non-Functioning Pituitary Adenomas", *Neuro Endocrinol Lett*, 24 (6): 425-30, 2003.
 - 27 Gittoes NJ. "Radiotherapy for Non-functioning Tumors-when and under what circumstances?" *Pituitary Sep*, 6 (2): 103-8, Review 2003.