

Protocol functiekamer endocrinologie F5, sein: 81 59776

Inleiding

Een deel van de hypofysetumoren presenteert zich klinisch niet door tekenen van hormoon excess (acromegalie, prolactinoom, M. Cushing, TSH producerend adenoom), maar primair door een ruimte-innemend proces in de hypofyse regio. Soms betreft het hier gonadotropine producerende adenomen. Er is geen gouden standaard voor de diagnostiek van deze groep hypofysetumoren. De diagnose klinisch niet endocrien actief hypofyse adenoom wordt gesteld o.b.v. endocriene kenmerken en het chromofobe karakter bij routine PA onderzoek van de tumor in combinatie met immunocytochemische kleuringen.

Er wordt geschat dat klinisch niet functionerende hypofyse adenomen 25% tot 30% van de hypofysetumoren uitmaken (Black et al. 1987; Katznelson et al. 1993). Een belangrijk percentage van deze hypofyseadenomen blijkt echter bij nadere analyse intacte glycoproteïne hormonen of de subunits daarvan te produceren in vivo en in vitro (Jameson et al. 1987; Daneshdoost et al. 1991). Het is belangrijk om vast te stellen of een klinisch niet functionerend hypofyse adenoom gonadotropines of delen daarvan maakt, teneinde inzicht te verkrijgen in de pathogenese van deze tumoren, en vanwege het mogelijk gebruik van de hormonen en/of subunits als tumormarkers gedurende therapie.

De glycoproteïnen die door de hypofyse worden afgegeven zijn LH, FSH en TSH. Het zijn dimere eiwitten bestaande uit een gemeenschappelijke α -subunit en een voor elk hormoon specifieke β -subunit. Slechts een beperkt aantal van de gonadotropine producerende tumoren geeft aanleiding tot verhoogde plasma concentraties van LH en FSH. Het is zelfs mogelijk dat de plasma concentraties van LH en /of FSH verlaagd zijn bij deze adenomen (Kwekkeboom et al. 1989). Het is daarom van belang naast FSH en LH ook de α -subunits en β -subunits te meten in het plasma. Daar de basale plasma concentraties normaal kunnen zijn, is het noodzakelijk een provocatietest te doen met TRH (zie protocol 1). Bij gezonde personen heeft de toediening van TRH geen effect op de afgifte van deze hormonen door de hypofyse. Een aantal gonadotropine producerende adenomen hebben echter de bijzondere eigenschap te reageren op TRH toediening met verhoogde uitscheiding van LH, FSH en/of α -subunits en/of β -subunits van LH en FSH (Daneshdoost et al. 1993).

Over de diagnostische waarde van een GnRH test bij patiënten met klinisch niet endocrien actieve hypofyse adenomen is geen definitieve uitspraak te doen op grond van de kleine patiënten aantallen in de literatuur (Kwekkeboom et al. 1989; Klibanski et al. 1989; Snyder et al. 1980). Ter verdere evaluatie van de waarde van de GnRH test wordt deze test in het huidige protocol voorgesteld (zie protocol 2). Net als bij de TRH test wordt ook de α - en β subunit respons gemeten. Van belang is dat de voorgestelde TRH-test en GnRH-test bij deze indicatie dan ook niet op dezelfde dag uitgevoerd kunnen worden.

De indicaties voor het voorgestelde protocol zijn :

1. Pre-operatieve diagnostiek bij patiënten met klinisch niet endocrien actieve hypofyse adenomen.
2. Bij een positieve bevinding pre-operatief volgt follow-up van de betreffende parameter 1 x per jaar gedurende 5 jaar na behandeling.

PROTOCOL 1: TRH-TEST

Contra-indicaties: 1) Zwangerschap. 2) GnRH-test op dezelfde dag.

Uitvoering:

1. Nuchter om 09.00 uur 's morgens. Medicatie, lengte en gewicht noteren.
2. i.v. catheter met heparineslot.
3. 30 minuten wachten.
3. Bloedmonsters voor FSH, LH, α -subunits, β -subunits van LH en FSH, PRL, TSH, T3, T4, T3U, FT4 en bij α testosteron en SHBG en bij β progesteron/estradiol op t=-15 en t=0 min. (10cc heparine buis).
4. Op t=0 min. inspuiten 400 μ g TRH (Relefact TRH, Hoechst).
5. Bloedafnames voor PRL, TSH, LH, FSH, α -subunits en β -subunits van LH en FSH op t=20, 60, 90 en 120 min. (10cc heparinebuis).

Bepalingsmethoden:

- LH en FSH middels RIA (Kodak), polyclonaal antiserum
- α -subunits middels IRMA (Immunotech), twee monoclonale antisera
- β -subunits van LH en FSH: moeten nog ontwikkeld worden (verwacht per 01-06-1995)
- PRL, in-house RIA; TSH, ICMA (Behring); T4 en T3, in-house RIA; T3U (Kodak); FT4 (SPAC-ET, Byk)
- Testosteron, in-house RIA; SHBG, IRMA (Orion); progesteron, RIA (Orion); estradiol, RIA (DPC).

Referentie waarden:

- Basale TSH spiegel: 0.4-4.0 mU/l. Normale TSH respons op 200 μ g TRH: 2.8-22.5 mU/l. (Wiersinga, 1979)
- Basale plasma prolactine < 22 μ g/l (β) of < 15 μ g/l (α). Normale prolactine respons op TRH: >2.5 x de uitgangswaarde (Assies, 1979)
- LH basale waarden (range volgens opgave fabrikant):
 α 5-15 E/l
 β 5-25 E/l (folliculaire fase)
25-100 E/l (ovulatie)
>20 E/l (postmenopausaal)
- FSH basale waarden (range volgens opgave fabrikant):
1-10 U/l (α en β)
>20 U/l (postmenopausaal)
- α -subunits basale waarden (range volgens opgave fabrikant):
<0.8 U/l (α)
<0.9 U/l (β)
<1.2 U/l (β postmenopausaal)
- Testosteron en SHBG: richtwaarden (x \pm 2SD) project TSH-IRMA (1985):
Testosteron:
11-35 nmol/l (α)
SHBG:
12-75 nmol/l (α)
FAI:
20-90 (α)

Interpretatie:

- a. Basaal verhoogde LH, FSH, α en/of β subunits zonder aanwijzingen voor primair hypogonadisme pleit voor de diagnose gonadotropine producerend adenoom. Verhoogde α -subunits kunnen ook gevonden worden bij TSH producerend adenoom.
- b. Na TRH toediening is er bij gezonde personen geen reactie van LH, FSH of α / β subunits. Een toename van de plasmaconcentraties van LH, FSH en/of α / β subunits pleit voor een gonadotropine producerend adenoom (zie fig. 1; Daneshdoost et al. 1993).

Bijwerkingen:

Kortdurende mictiedrang, lichte duizeligheid, misselijkheid, warmtegevoel en smaaksensaties zijn mogelijk.

PROTOCOL 2: GnRH-TEST

Contra-indicaties: 1) Zwangerschap. 2) TRH-test op dezelfde dag.

Uitvoering:

1. Nuchter om 09.00 uur 's morgens. Medicatie, lengte en gewicht noteren.
2. i.v. catheter met heparineslot
3. 30 minuten wachten
4. Op t=-15 en t=0 min. afname 10 ml heparinebuis voor bepaling LH, FSH, α -subunits en β -subunits van LH en FSH.
5. Op t=0 inspuiten 100 μ g GnRH (1 ampul Relefact LHRH, Hoechst) i.v.
6. Bloedafname (10 ml heparinebuis) voor bepaling LH, FSH, α -subunits en β -subunits van LH en FSH op t=15, 30, 45, 60, 90 en 120 min.

Bepalingsmethoden:

- LH en FSH middels RIA (Kodak), polyclonaal antiserum
- α -subunits middels IRMA (Immunotech), twee monoclonale antisera
- β -subunits van LH en FSH: moeten nog ontwikkeld worden

Referentiewaarden:

- LH basale waarden (range volgens opgave fabrikant):
 - 5-15 E/l
 - 5-25 E/l (folliculaire fase)
 - 25-100 E/l (ovulatie)
 - >20 E/l (postmenopausaal)
- FSH basale waarden (range volgens opgave fabrikant):
 - 1-10 U/l (premenopausaal)
 - >20 U/l (postmenopausaal)
- α -subunits basale waarden (range volgens opgave fabrikant):
 - <0.8 U/l (premenopausaal)
 - <0.9 U/l (postmenopausaal)
 - <1.2 U/l (postmenopausaal)
- LH en FSH respons: De LH spiegel stijgt 2-3 x boven de uitgangswaarde; de FSH spiegel stijgt in geringere mate (Becker, 1990).

Interpretatie:

- Dataverzameling
- Basaal verhoogde LH, FSH, α en/of β subunits zonder aanwijzingen voor primair hypogonadisme pleit voor de diagnose gonadotropine producerend adenoom. Verhoogde α -subunits kunnen ook gevonden worden bij TSH producerend adenoom.
- De FSH en FSH β subunit respons op GnRH bij patiënten met niet endocrien actieve hypofyseadenomen en een verhoogd basaal FSH is toegenomen t.o.v. controles (Snyder et al. 1980). Bij normale mannen is er een toename van de α -subunit spiegel na GnRH. Bij primair hypogonadisme is deze respons verhoogd en bij een deel van de patiënten met klinisch niet endocrien actieve adenomen is de respons verlaagd t.o.v. age-matched controls (Snyder et al. 1980).
- De LH en FSH respons op GnRH neemt af bij ziekte, bij gebruik van oestrogenen en bij centraal hypogonadisme. De respons neemt toe bij primair hypogonadisme en kan toenemen bij gebruik van carbamazepine en fenytoïne (voor referenties zie Becker, 1990).

Bijwerkingen:

Incidenteel buikpijn, misselijkheid en hoofdpijn.

REFERENTIES

- Assies JA. Neuroendocrine aspects of prolactinomas; a clinical study. Academisch Proefschrift, UvA, 1979.
- Becker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Lippincott, Philadelphia, 1990.
- Black PM, Hsu, DW, Klibanski A. et al. Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 1987; 66: 244-250
- Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, et al. Recognition of gonadotroph adenomas in women. N Engl J Med 1991; 324: 589-594.
- Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, et al. Identification of gonadotroph adenomas in men with clinically nonfunctioning adenomas by the luteinizing hormone β subunit response to thyrotropin-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1352-1355.
- Jameson JL, Klibanski A, Black PM, et al. Glycoprotein hormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Invest 1987; 80: 1472-8.
- Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1089-1094.
- Klibanski A, Jameson JL, Biller BMK, et al. Gonadotropin and α -subunit responses to chronic gonadotropin-releasing hormone analog administration in patients with glycoprotein hormone-secreting pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 81-86.
- Kwekkeboom DJ, de Jong FM, Lamberts SWJ. Gonadotropin release by clinically nonfunctioning and gonadotroph pituitary adenomas in vivo and in vitro: relation to sex and effects of thyrotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, and bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1128-35.
- Snyder PJ, Johnson J, Muzyka R. Abnormal secretion of glycoprotein α -subunit and follicle stimulating hormone (FSH) β -subunit in men with pituitary adenomas and FSH hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 579-584.
- Wiersinga WM. The peripheral conversion of thyroxine (T4) into triiodothyronine (T3) and reverse triiodothyronine (rT3). Academisch Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 1979.