Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.975

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Genética de los tumores hipofisarios: hacia una medicina personalizada

Genetic aspects of pituitary tumours: towards personalized medicine

Luis Castaño[1,2], Itxaso Rica[1], Idoia Martínez de Lapiscina[1]

[1] *Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN)*

[2] *Universidad del País Vasco (UPV-EHU)*

Introducción

Los adenomas hipofisarios (AH) se originan en la glándula pituitaria anterior y son generalmente neoplasias benignas de crecimiento lento. Son uno de los tumores intracraneales más frecuentes, con una prevalencia de 1 de cada 1.100 individuos. A nivel pediátrico son una patología rara, cuya incidencia aumenta durante la adolescencia tardía, y pasa del 1% de todas las neoplasias intracraneales antes de los 15 años de edad al 18% para los pacientes de 15 a 24 años[(1)]. Son tumores monoclonales y se definen como macroadenomas si miden ≥1 cm y microadenomas si miden <1 cm; las neoplasias >4 cm se denominan adenomas gigantes[(1)].

Se pueden clasificar también por el tipo de secreción hormonal. Los prolactinomas –secretores de prolactina (PRL)– son los más frecuentes y constituyen el 53% de los tumores. Le siguen en frecuencia los AH no funcionantes (ausencia de producción hormonal), que son el 30%. Los secretores de somatotropina (GH) o somatotropinomas alcanzan el 12% y los secretores de corticotropina (ACTH) o corticotropinomas constituyen el 4%. Los gonadotropinomas raramente causan síndromes clínicos por hipersecreción y se clasifican como no funcionantes en el 80% de los casos. Los tirotropinomas representan aproximadamente el 1% de los AH[(2)]. A nivel pediátrico, los tumores secretores de ACTH predominan en la infancia temprana, mientras que los prolactinomas o los productores de GH predominan en la adolescencia[(3)].

El diagnóstico y el tratamiento de los AH en niños y adolescentes es desafiante debido a la rareza de estos tumores en este grupo de edad, su potencial para interrumpir la maduración, así como su naturaleza más agresiva y mayor posibilidad de una etiología familiar o genética, en comparación con los adultos[(4)]. En los últimos años se han logrado avances significativos en la comprensión de la etiopatogenia y el tratamiento de esta patología. En este capítulo revisaremos los aspectos más relevantes.

Patogénesis molecular

La patogénesis de los AH implica la expresión diferencial de genes supresores de tumores y oncogenes, hormonas, factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión y micro-ARN (miARN), que conducen a la interrupción del ciclo celular y anomalías en varias vías de transducción de señales[(5)]. A menudo, el desencadenante inicial de este proceso se desconoce. En la última década se han logrado avances significativos con el descubrimiento de varios genes implicados en la etiopatogenia de los AH.

Alteraciones genéticas a nivel somático y en línea germinal

Los AH se generan a partir de alteraciones moleculares en línea somática (propio tumor) o en línea germinal. La mayoría suelen ser casos esporádicos. El 5% son familiares o hereditarios y dan lugar a la formación de adenomas hipofisarios aislados familiares, o exten-

derse más allá de la hipófisis para involucrar otros tejidos endocrinos y no endocrinos[6] (Fig. 1).

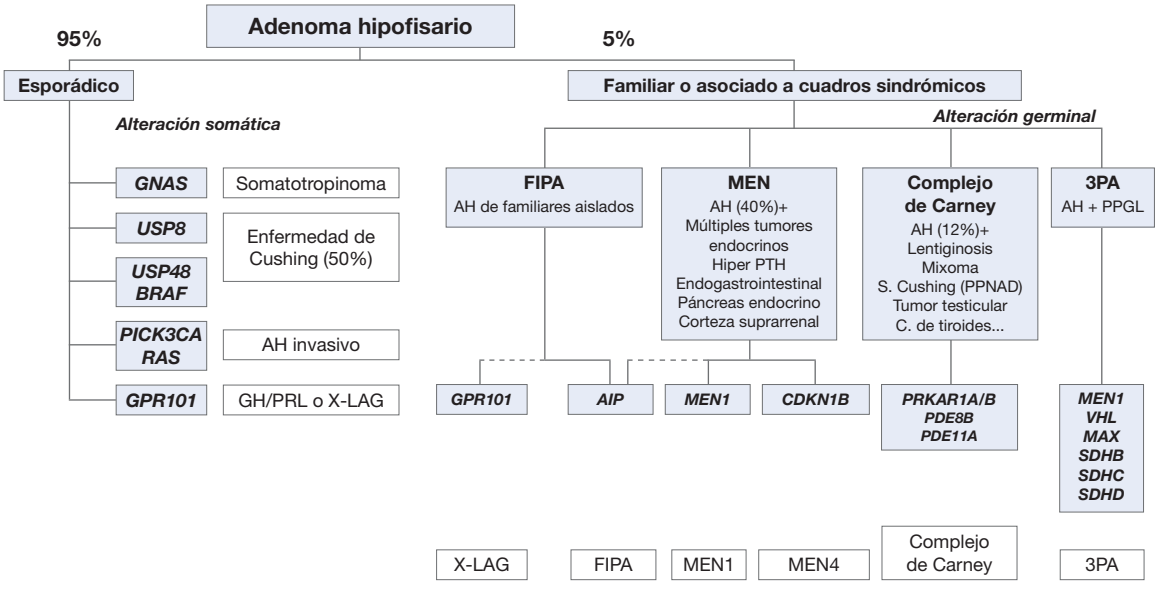
Adenomas hipofisarios aislados

En los adenomas esporádicos, las alteraciones recurrentes se limitan a las variaciones en el número de copias, frecuentemente en los prolactinomas, y en los genes *GNAS* (sobre todo los somatotropinomas) y *USP8* (en los corticotropinomas)[6]. Las alteraciones activantes en el gen *GNAS* se localizan especialmente en los codones 201 y 227, y la proteína resultante (oncogén gsp) activa la adenil-ciclasa, con la consiguiente estimulación de las vías de la transducción y secreción celular[7]. Los adenomas con alteración en *GNAS* se han asociado con acromegalia relativamente más leve, con tumores más pequeños, niveles de GH más bajos y mayor sensibilidad a los análogos de la somatostatina (ASS)[8]. También se detectan alteraciones activantes poscigóticas en *GNAS* en el síndrome de McCune-Albright, caracterizado por displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche y pubertad precoz, además de otras endocrinopatías, incluyendo exceso de GH en el 20%[9].

Aparecen alteraciones patogénicas somáticas en el gen de la desubiquitinasa *USP8* en un número significativo de corticotropinomas. Estas alteraciones en un *hot spot* del exón 14 aumentan la escisión proteolítica y la actividad catalítica de USP8, lo que conduce a una mayor desubiquitinación del receptor de crecimiento epidérmico y, por tanto, a una mayor señalización de factor de crecimiento epidérmico, con aumentos en la transcripción del gen *POMC* y la secreción de ACTH[10]. Alrededor del 50% de los somatotropinomas y corticotropinomas muestran alteraciones somáticas en *GNAS* y *USP8*, respectivamente[5]. Las técnicas de secuenciación actuales han permitido la identificación de otras alteraciones genéticas somáticas en el gen de la proteasa 48 específica de ubiquitina (*USP48*) en corticotropinomas y en el de la subunidad alfa de la fosfatidilinositol 3 cinasa (*PIK3AC*) en varios tipos de AH. Se necesitan más estudios para elucidar el mecanismo molecular de otras variantes encontradas en *BRAF, KIF5A1, GRB10, LARS, SP100* o *TRIP12*[11,12].

Adenomas hipofisarios familiares o sindrómicos

El adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) es una afección asociada con el AH (sin otros síndromes de neoplasia endocrina) en dos o más miembros de la misma familia[6]. FIPA representa alrededor del 2% de todos los AH, entre los que predominan los prolactinomas, los somatotropinomas y los no funcionantes. Los AH en familias FIPA pueden ser clínicamente heterogéneos, con fenotipos variables dentro de la misma familia (todos del mismo tipo celular o de tipo diferente), suelen ser más agresivos y se presentan en edades más tempranas que los adenomas esporádicos[5]. Se han identificado alteraciones en *AIP* aproximadamente en el 20% de las familias FIPA. La proteína AIP es un supresor tumoral. La vía de señalización monofosfato de adenosina cíclico-proteincinasa A (cAMP-PKA) está implicada en la tumorogenia hipofisaria,



3PA: feocromocitoma, paraganglioma y adenoma hipofisario; AH: adenoma hipofisario; FIPA: adenomas hipofisarios aislados familiares; MEN1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; MEN4: neoplasia endocrina múltiple de tipo 4; X-LAG: síndrome de acrogigantismo ligado al cromosoma X.

Figura 1. Alteraciones genéticas más comunes en los adenomas hipofisarios.

y la pérdida de AIP en adenomas se ha relacionado con una mayor señalización de cAMP a través de la proteína Gα inhibidora, lo que permite la proliferación celular y el crecimiento tumoral. En adultos jóvenes (<30 años) con AH esporádicos, la prevalencia de alteraciones en *AIP* oscila entre el 1 y el 13%, mientras que en <18 años es del 11-25%[5]. Los portadores de alteraciones en *AIP* tienen un fenotipo distinto, ya que son más jóvenes, predominan los somatotropinomas, más grandes, invasivos y con peor respuesta a los ASS respecto a los no portadores[5].

El síndrome de acrogigantismo ligado al cromosoma X (X-LAG) se ha descrito como un síndrome de gigantismo hipofisario de inicio temprano relacionado con microduplicaciones de la región del cromosoma Xq26.3, que abarca el gen *GPR101.* Es una afección rara y las alteraciones activantes (microduplicaciones de Xp26.6 o alteraciones puntuales en *GPR101*) en estos pacientes se han visto tanto en línea germinal como en línea somática[13-15]. El gen *GPR101* codifica un receptor huérfano acoplado a la proteína G, y se cree que la vía de señalización dependiente de cAMP-PKA y el aumento de la secreción de GHRH podrían estar involucrados. Clínicamente, los pacientes comienzan a crecer excesivamente durante los primeros meses (6–12 meses) y el diagnóstico se realiza en etapa preescolar. La mayoría presenta macroadenomas, generalmente secretores mixtos de GH y PRL, y tienen características acromegálicas. Las mujeres prevalecen sobre los hombres (dos tercios de los casos)[5,13,14].

Por otra parte, existen diferentes síndromes con herencia autosómica dominante que pueden asociar la presencia de AH, además de otros tumores, dentro de la misma familia. El más representativo es la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), caracterizada por la aparición de al menos dos de los siguientes trastornos: hiperparatiroidismo, AH y tumores neuroendocrinos pancreáticos. El gen *MEN1* codifica la menina, una proteína nuclear que interactúa con otras proteínas implicadas en la regulación transcripcional, la estabilidad del genoma, la división y la proliferación celular. El trastorno tiene una alta penetrancia y aproximadamente en el 10% puede surgir de variantes patogénicas *de novo*[16]. Los AH se producen en el 15-50% de los pacientes con MEN1, y los prolactinomas son los más frecuentes, seguidos de los secretores de GH[16]. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 se asocia a pacientes con un fenotipo similar a MEN1 y alteraciones patogénicas en el gen *CDKN1B.* Este gen codifica p27, un inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina implicado en la regulación de la progresión y la detención del ciclo celular[17].

El complejo de Carney se caracteriza por la presencia de mixomas, hiperpigmentación cutánea (lentigos y nevos azules) e hiperactividad endocrina, comúnmente síndrome de Cushing independiente de la ACTH debido a enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria, y AH, nódulos tiroideos, tumores testiculares o quistes ováricos. La mayoría de los casos presenta variantes patogénicas en *PRKAR1A*[18], que conducen a la pérdida de función de la subunidad reguladora 1α de la PKA, lo que da lugar a una mayor actividad de la PKA dependiente del cAMP. Otro *locus* asociado a la enfermedad se encuentra en el cromosoma 2p16, y alteraciones en *PRKACA* y *PRKACB*[19,20].

Un síndrome diferente lo presentan familias con la asociación 3PA (feocromocitoma, paraganglioma y AH) por alteraciones en línea germinal en genes que codifican las subunidades catalíticas de la succinato-ubiquinona oxidorreductasa, un complejo de la cadena respiratoria mitocondrial, que consta de cuatro subunidades (SDHA, B, C y D) y un factor de ensamblaje asociado (SDHAF2). La oncogenia probablemente esté mediada por vías relacionadas con el factor inducible por hipoxia-1 α[21]. Clínicamente, los AH alterados por SDHx pueden ser prolactinomas, somatotropinomas o adenomas no funcionantes. El síndrome 3PA también se ha asociado con variantes patogénicas germinales o deleciones intragénicas en el factor X asociado a MYC *(MAX)*[22].

Una situación rara que asocia acromegalia o gigantismo es la neurofibromatosis de tipo 1, caracterizada por neurofibromas, manchas café con leche, pecas intertriginosas, lesiones óseas, nódulos de Lisch y gliomas de la vía óptica, y relacionada con alteraciones patogénicas en el gen *NF1*[5]. Por otro lado, los blastomas hipofisarios (tumores hipofisarios de origen embrionario) pueden surgir en el contexto del síndrome DICER1. *DICER1* codifica una proteína responsable de la maduración del miARN y, clínicamente, se presenta en la primera infancia con síndrome de Cushing con alta mortalidad, aunque también se han descrito alteraciones en corticotropinomas aislados[5,23].

Debido a la penetrancia incompleta o a alteraciones *de novo,* las variantes en genes asociados con adenomas hipofisarios aislados familiares o condiciones sindrómicas también pueden identificarse en pacientes con AH esporádicos, especialmente en los que presentan enfermedad de inicio temprano[15]. Actualmente no está justificado un cribado genético generalizado; sin embargo, el reconocimiento de estos pacientes es particularmente importante, ya que puede permitir identificar portadores sanos que se beneficiarán de un cribado clínico regular, lo cual podría dar lugar a un diagnóstico temprano y mejorar la respuesta terapéutica (Fig. 2).

Alteraciones epigenéticas en los adenomas hipofisarios

Las alteraciones epigenéticas influyen en la expresión génica mediante cambios en la metilación del ADN,

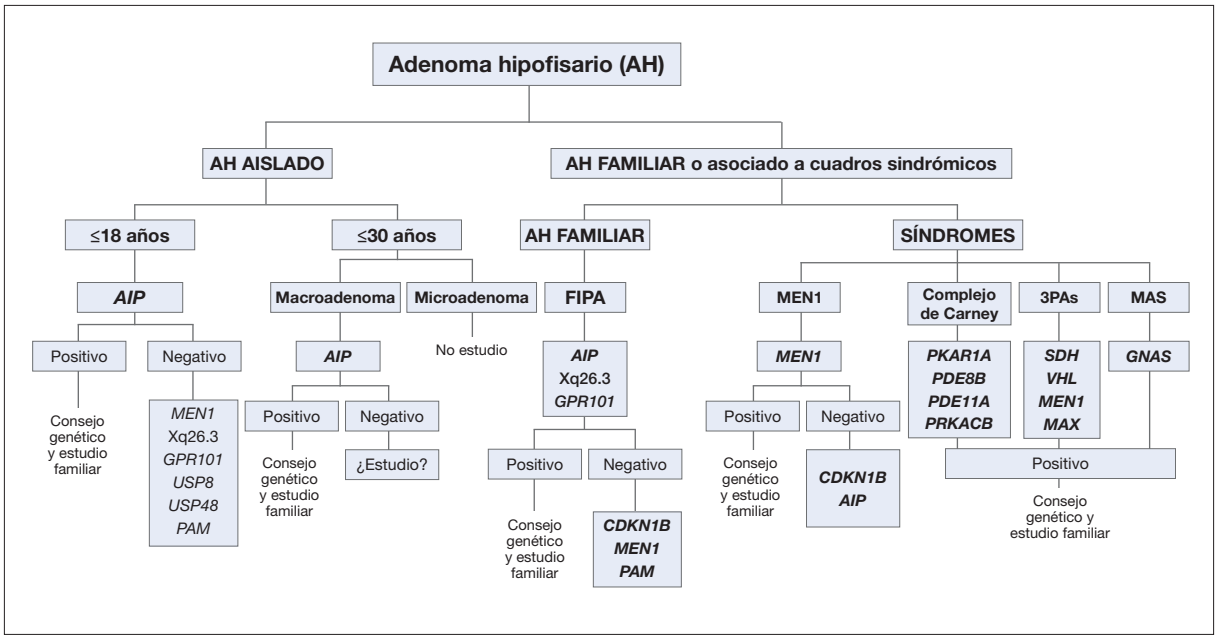


Figura 2. Actitud de estudio genético en los adenomas hipofisarios.

modificaciones de histonas y expresión alterada de miARN. Los cambios de metilación afectan a genes involucrados en la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la supresión tumoral, el receptor del factor de crecimiento y la regulación del crecimiento celular[24]. La correlación entre los cambios de metilación y la expresión génica o las características clínicas, como la invasividad o la recurrencia, es variable; la hipometilación de las regiones promotoras se asocia con un aumento de la expresión génica de *GH1* y *SSTR5* en los somatotropinomas y del gen *POMC* en los corticotropinomas[25]. Por otro lado, la expresión alterada de miARN influye en una serie de vías en el desarrollo de los AH, incluyendo la regulación de la transcripción, la señalización intracelular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. La expresión de miARN específicos en los AH puede aumentar o disminuir[26] y se ha asociado a diferentes tipos de tumores hipofisarios, a características clínicas o a diferente respuesta al tratamiento. De esta forma, miR-15a y miR16-1 están disminuidos en AH productores de GH o PRL, y la expresión de esos miARN se asocia inversamente con el tamaño del tumor[27]. Son necesarios estudios más amplios para determinar el papel de los miARN, sus dianas, y su posible utilización como marcadores diagnósticos o de respuesta terapéutica. Por el momento, algunos estudios han demostrado que la expresión de miARN puede ser modulada por el tratamiento con bromocriptina en tumores lactótropos[28].

Diagnóstico y tratamiento

La atención clínica de los pacientes con AH debe ser multidisciplinar e incluir especialistas en endocrinología (pediátrica y adultos), oftalmología, neurocirugía, anatomía patológica, así como oncología radioterápica y médica[4]. Un diagnóstico y un abordaje terapéutico precoz aumentan las posibilidades de curación.

La sospecha clínica se basa en la presencia de signos y/o síntomas del efecto masa, como defectos visuales, dolor de cabeza o hipopituitarismo, y/o síntomas derivados del exceso hormonal[2]. Para la confirmación diagnóstica se evalúan los resultados de las pruebas basales o dinámicas hormonales, de la resonancia magnética específica de hipófisis y de la campimetría visual[4]. El objetivo terapéutico persigue normalizar los niveles hormonales y hacer desaparecer el AH o disminuir su tamaño.

La cirugía transesfenoidal endoscópica es, frecuentemente, el tratamiento de elección. Sus resultados y eficacia dependen de la experiencia del cirujano, el tamaño y la extensión del tumor[1].

En los últimos años, el tratamiento farmacológico ha avanzado significativamente y ha demostrado su eficacia como terapia de primera o segunda línea, según el tipo de AH. Se dispone de agonistas de la dopamina, ASS y antagonistas del receptor de GH e inhibidores de la síntesis de cortisol. Los agonistas de la dopamina, como la cabergolina, ejercen su acción terapéutica al unirse al receptor D2, un receptor acoplado a la proteína G presente en las células que secretan GH y PRL. Por ello, la cabergolina se considera el tratamiento de primera elección para los prolactinomas y una alternativa de segunda línea para los adenomas productores de GH[29].

Los ASS, diseñados para tener una vida media más larga que la somatostatina endógena, ejercen su efecto al suprimir la secreción de GH mediante la inhibición

del sistema de adenilciclasa, a través de su interacción con los diversos receptores de SST (SSTR1-5). Otra opción terapéutica farmacológica consiste en el empleo de antagonistas del receptor de GH, como el pegvisomant. Esta molécula actúa compitiendo con la GH por su receptor, lo que causa una disminución de los niveles de factor de crecimiento seudoinsulínico 1 (IGF-1)[30-33].

Existen marcadores moleculares que pueden predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Por ejemplo, los adenomas con alteraciones somáticas en el gen *GNAS* tienden a responder mejor a los ASS. Por el contrario, los tumores con alteración en *AIP*, disminución de receptores SSTR2, un índice SSTR2/SSTR5 inferior a 1,3 o variantes truncadas de SSTR5 se asocian a un peor pronóstico (Tabla 1)[34]. En los corticotropinomas, el control del hipercortisolismo se logra con fármacos que inhiben la síntesis o la función del cortisol[35]. La radioterapia hipofisaria puede ser una opción si la cirugía no es factible, hay recurrencia o respuesta inadecuada a fármacos, aunque conlleva riesgo de efectos tóxicos por proximidad y está contraindicada si el tumor está cerca del quiasma óptico[1].

Prolactinomas

Los prolactinomas son poco frecuentes en la infancia a pesar de ser los AH más prevalentes en la adolescencia. Su frecuencia aumenta progresivamente después de la pubertad, con un marcado predominio femenino[36]. Se caracterizan por una secreción aumentada de PRL, que en algunos casos cosegrega con GH. En niñas, la hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadótropo, responsable de la falta de desarrollo puberal, pubertad detenida o retrasada, amenorrea primaria, oligomenorrea secundaria y/o galactorrea, dependiendo de la edad. Los niños tienen una incidencia mucho mayor de macroadenomas en todas las edades[37,38], y a menudo son muy grandes, invasivos y se presentan con dolores de cabeza, signos neurooftalmológicos y consecuencias clínicas de deficiencias hipofisarias, como disminución de la velocidad de crecimiento o detención del crecimiento.

El diagnóstico se basa en la observación de los síntomas, la concentración elevada de prolactina y una prueba de imagen (resonancia magnética), y es necesaria una valoración oftalmológica si el tumor es grande. La aparición de un prolactinoma en niños sugiere una predisposición genética, incluso si el tumor es aparentemente esporádico. Es especialmente importante estudiar los genes *MEN1* y *AIP,* ya que se han encontrado alteraciones germinales en el 2,8% de estos pacientes[39]. Los agonistas de la dopamina representan la terapia de primera línea, ya que estos tumores expresan receptores D2[29]. En caso de resistencia, debido a que expresan receptores SSTR1 y SSTR5, pueden responder a la pasireotida y se podrían utilizar agonistas quiméricos por su doble expresión D2 y SSTR5[30-32]. La cirugía se considera en casos de resistencia a los agonistas de la dopamina, en situaciones de emergencia, como por apoplejía, o en pacientes jóvenes con microadenoma bien delimitado[40]. La radioterapia sería la última opción.

Tabla 1. Marcadores clínicos y moleculares predictores de agresividad en adenomas hipofisarios y de falta de respuesta a tratamiento farmacológico.

Marcadores clínicos más agresivos
Juventud
Sexo masculino
Mayor tamaño tumoral
Producción de coticotropina
Invasión (especialmente de los senos cavernosos)
Asociación a neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 o alteraciones en *AIP*
Marcadores moleculares
Aumento de Ki-67, p53 o PPTG
Disminución de E-cadherina, p27 o MGMT
Marcadores moleculares de falta de respuesta a tratamiento farmacológico
Disminución de SSTR2, D2, ZAC1, E-cadherina
SSTR2/SSTR5 < 1,3
SSTR5TMD4+ (variante truncada de SSTR5)
Alteración en *AIP*

Somatotropinomas

Los somatotropinomas son adenomas secretores de GH, aunque a veces pueden también secretar PRL (20-30%). El 70% son macroadenomas (alguno de ellos gigante), y con frecuencia son invasivos y difíciles de controlar, con un alto riesgo de recurrencia[1]. Se localiza una causa genética en alrededor del 45% de los casos pediátricos[41]. Las más frecuentes son las alteraciones en la línea germinal en el gen *AIP* (>25%) y las microduplicaciones en el gen *GPR101*, responsables del acrogigantismo ligado al cromosoma X, que se caracteriza por un inicio precoz (antes de los 5 años) y predominio femenino[13-15,41,42]. Las alteraciones en mosaico en *GNAS* responsables del síndrome de McCune-Albright se encuentran en el 5%, mientras que las de *MEN1, PRKAR1A, CDKN1B, PRKACB*, SDHx y *MAX* son menos frecuentes (el 1% o menos cada una)[41,43]. Los pacientes con alteraciones en *AIP* tienen tumores más grandes, más agresivos, de diagnóstico más temprano y más frecuentes en varones[44].

Se caracterizan por un fenotipo derivado del aumento de la GH, que causa un gigantismo en edad pediátri-

ca, y, si la hipersecreción de GH ocurre después del cierre epifisario, estos niños desarrollan crecimiento de zonas acras, cambios faciales, dolor de cabeza, sudoración excesiva, dolor articular y defectos del campo visual[45,46]. El diagnóstico se basa en niveles elevados de GH y de IGF-1, con una falta de descenso de la GH tras una sobrecarga oral de glucosa[4]. La resonancia magnética es la técnica de elección para localizarlos. Los objetivos terapéuticos incluyen la resección completa de la masa tumoral y la descompresión del quiasma óptico. Si la resección no es completa, los objetivos se dirigen a la disminución de los síntomas por exceso de GH y sus comorbilidades (diabetes mellitus). La cirugía transesfenoidal endoscópica es el tratamiento de elección, aunque las posibilidades de remisión en niños es menor que en adultos (alrededor del 15%)[41].

En cuanto al tratamiento farmacológico, estos tumores expresan SSTR2 y SSTR5[31,33], por lo que los ASS de primera generación (octreotida y lanreotida) reducirán los niveles de GH, normalizarán las concentraciones de IGF-1 y reducirán el tamaño del tumor aproximadamente en el 40-50% de los pacientes adultos. Los ASS, como la pasireotida, podrían ofrecer beneficios adicionales, aunque pueden acompañarse de hiperglucemia[30-33]. Los agonistas de la dopamina, como la cabergolina, también pueden usarse solos o coadministrados con ASS, al expresar receptores D2 y SSTR2[29]. También se ha demostrado la eficacia del antagonista del receptor de GH, pegvisomant, solo o en combinación con ASS, para normalizar el IGF-1 sérico y reducir rápidamente la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes con gigantismo hipofisario[29,33]. Además, se deben considerar los ASS en los pacientes jóvenes con hiperplasia hipofisaria difusa o deformidades óseas graves (como en el síndrome de McCune-Albright), en quienes la cirugía es difícil y rara vez curativa[47]. Parece que la respuesta al pegvisomant es más adecuada[47].

La radioterapia debe considerarse como último recurso[1], y podría estar indicada en los pocos niños y adolescentes con un tumor secretor de GH agresivo, en quienes la cirugía y la terapia farmacológica no han logrado controlar la enfermedad y/o la progresión del tumor. Los pacientes con alteraciones en *AIP* y *GPR101* tienen una enfermedad más invasiva y generalmente son menos sensibles a la terapia médica[13,41,48,49].

Corticotropinomas

Los adenomas productores de ACTH son los más frecuentes en niños prepuberales[50] y son más prevalentes en varones. Se asocian con un cuadro clínico de enfermedad de Cushing caracterizado por hipercortisolismo y causado principalmente por microadenomas[4]. Se observan alteraciones en línea germinal en los genes *CABLES1, CDKN1B, DICER1, MEN1, NR3C1, PRKAR1A, SDHA, SDHD, TSC2* y *TP53* en el 40% de los niños con antecedentes familiares y en el 10% de los pacientes esporádicos. Además, alteraciones heterocigotas en *USP8, BRAF, USP48, ATRX* y *TP53* en el tumor explicarían el desarrollo del 17% de los tumores corticótropos en niños[4].

El diagnóstico con imagen no siempre es eficaz, dada la frecuencia de microadenomas, por lo que puede estar indicada la cateterización de los senos petrosos. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y su tasa de éxito es variable (50-100%), dependiendo del tamaño del tumor y la experiencia del equipo sanitario. En casos de fracaso quirúrgico o recurrencia, se puede considerar una segunda cirugía y la radioterapia para prevenir el hipercortisolismo persistente[4]. La suprarrenalectomía bilateral se recomienda solo cuando la enfermedad de Cushing recurre o persiste después de la cirugía y la no indicación o fracaso de la radioterapia. Sin embargo, puede conducir a la enfermedad de Addison irreversible y se asocia con el síndrome de Nelson[51].

El tratamiento farmacológico se recomienda para los pacientes que se sometieron a cirugía sin éxito, para controlar el hipercortisolismo antes de la cirugía o mientras se esperan los efectos de la radioterapia[52]. El tratamiento médico podría estar dirigido a la hipófisis, a la glándula suprarrenal y al receptor de glucocorticoides[53]. A nivel hipofisario, la expresión de receptores D2 y SSTR5 hace que se puedan beneficiar del uso de agonistas de la dopamina (cabergolina), de la pasireotida o de los agonistas quiméricos que tienen efecto sobre los dos receptores[54]. Los fármacos dirigidos a la glándula suprarrenal, como el ketoconazol o la metopirona, inducen una disminución de la secreción de cortisol mediante la inhibición de la esteroidogenia[55]. Es importante controlar el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal y el aumento de las transaminasas, y, en el caso de la metopirona, una hipertensión arterial secundaria[53]. Otros fármacos (mitotano, etomidato y mifepristona) que actúan en diferentes niveles en la síntesis y en el efecto del cortisol podrían ser eficaces. Todas estas posibilidades pueden utilizarse de forma combinada, como la pasireotida, la cabergolina y el ketoconazol, que tienen conjuntamente un efecto considerable[56].

Tumores no funcionantes

Los AH no funcionantes representan aproximadamente el 30% de los adenomas que llegan a la atención clínica, aunque en edad pediátrica son raros (<10-15%)[57]. Se originan de células del linaje gonadótropo aproximadamente en el 80% de los pacientes. El 10% presenta alteraciones en *GNAS* en el tumor, aunque también pueden asociarse a alteraciones en *MEN1* y *AIP*[4]. Los pacientes con AH no funcionantes pueden presentar síntomas de efecto masa, que pueden incluir defectos del campo visual (el 18-78%

de los pacientes), dolor de cabeza (17-75%) e hipopituitarismo (34-89%). Los microadenomas no funcionantes raramente causan efecto masa y se detectan durante estudios de imagen realizados por otra razón[57]. El tratamiento es la cirugía transesfenoidal si son macroadenomas, presentan efecto masa o clínica compresiva. El tratamiento, si son microadenomas, es conservador. La radioterapia solo está indicada en una evolución tórpida[57]. Los tumores no funcionantes expresan receptores de SST y de dopamina, y se ha observado un efecto positivo del tratamiento farmacológico en el control tumoral[58].

Tirotropinomas

Los tirotropinomas son raros y suelen presentarse como macroadenomas, responsables de síntomas y/o signos de hipertiroidismo o de compresión por el tumor. La cirugía hipofisaria es la terapia de primera línea para pacientes con tirotropinomas, aunque pueden responder a los ASS o la dopamina al expresar SSTR2 y D2. Se recomienda el tratamiento con ASS para pacientes con hipertiroidismo persistente o adenoma residual tras cirugía[59].

En resumen, los AH en la infancia son patologías infrecuentes que requieren un abordaje multidisciplinario y altamente especializado. Algunos adenomas presentan un comportamiento agresivo y una respuesta limitada a las terapias convencionales. La identificación de una base genética en ciertos casos ha permitido optimizar la estrategia terapéutica. La búsqueda de marcadores de agresividad más precisos es fundamental. Se están investigando nuevos fármacos, como la temozolomida y los inhibidores de factores de crecimiento (bevacizumab), que podrían ser útiles en el futuro[1]. Los avances en técnicas quirúrgicas y la disponibilidad de nuevos tratamientos farmacológicos están mejorando los resultados en términos de morbilidad y mortalidad.

Bibliografía

1. Korbonits M, Blair JC, Boguslawska A, Ayuk J, Davies JH, Druce MR, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 2, specific diseases. Nat Rev Endocrinol 2024; 20: 290-309.

2. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review. JAMA 2023; 329: 1386-98.

3. Lodish MB, Trivellin G, Stratakis CA. Pituitary gigantism: update on molecular biology and management. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2016; 23: 72-80.

4. Maiter D, Chanson P, Constantinescu SM, Linglart A. Diagnosis and management of pituitary adenomas in children and adolescents. Eur J Endocrinol 2024; 191: R55-69.

5. Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2019; 181: R235-54.

6. De Sousa SMC, Lenders NF, Lamb LS, Inder WJ, McCormack A. Pituitary tumours: molecular and genetic aspects. J Endocrinol 2023; 257: e220291.

7. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the α chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. Nature. 1989; 340: 692-6.

8. Landis CA, Harsh G, Lyons J, Davis RL, McCormick F, Bourne HR. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant G_s protein. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1416-20.

9. Pepe S, Korbonits M, Iacovazzo D. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: genetic and molecular aspects. J Endocrinol 2019; 240: R21-45.

10. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. Nat Genet 2015; 47: 31-8.

11. Chen J, Jian X, Deng S, Ma Z, Shou X, Shen Y, et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease. Nat Commun 2018; 9: 3171.

12. Song Y, LijunFan, Zhao X, Ren X, Zhang B, Gong C. The wide clinical expression spectrum presented in two families with NR5A1 mutation. Clin Pract 2018; 15: 693-700

13. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. N Engl J Med 2014; 371: 2363-74.

14. Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, et al. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. Acta Neuropathol Commun 2016; 4: 56.

15. Martínez De LaPiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, et al. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2021; 185: 485-96.

16. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011.

17. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Van Der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3321-5.

18. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-α regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet 2000; 26: 89-92.

19. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. J Clin Invest 1996; 97: 699-705.

20. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. *PRKACB* and Carney Complex. N Engl J Med 2014; 370: 1065-7.

21. Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas: the (pseudo)-hypoxia hypothesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 957-68.

22. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. Endocr Relat Cancer 2018; 25: L37-42.

23. Martínez de LaPiscina I, Hernández-Ramírez LC, Portillo N, Gómez-Gila AL, Urrutia I, Martínez-Salazar R, et al. Rare germline DICER1 variants in pediatric patients with Cushing's disease: what is their role? Front Endocrinol 2020; 11: 433.

24. Yacqub-Usman K, Richardson A, Duong CV, Clayton RN, Farrell WE. The pituitary tumour epigenome: aberrations and prospects for targeted therapy. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 486-94.

25. Salomon MP, Wang X, Marzese DM, Hsu SC, Nelson N, Zhang X, et al. The epigenomic landscape of pituitary adenomas reveals specific alterations and differentiates among acromegaly, Cushing's disease and endocrine-inactive subtypes. Clin Cancer Res 2018; 24: 4126-36.

26. Shariq OA, Lines KE. Epigenetic dysregulation in pituitary tumors. Int J Endocr Oncol 2019; 6: IJE19.

27. Gentilin E, Degli Uberti E, Zatelli MC. MicroRNAs in the pituitary. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30: 629-39.

28. Wu ZB, Li WQ, Lin SJ, Wang CD, Cai L, Lu JL, et al. MicroRNA expression profile of bromocriptine-resistant prolactinomas. Mol Cell Endocrinol. 2014; 395: 10-8.

29. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. Pituitary 2017; 20: 121-8.

30. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Alband N, Fowkes RC, Tahir A, et al. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1411-20.

31. Eigler T, Ben-Shlomo A. Somatostatin system: molecular mechanisms regulating anterior pituitary hormones. J Mol Endocrinol 2014; 53: R1-19.

32. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol 2014; 52: R223-40.

33. Ben-Shlomo A, Liu NA, Melmed S. Somatostatin and dopamine receptor regulation of pituitary somatotroph adenomas. Pituitary 2017; 20: 93-9.

34. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig Domingo M. Documento de expertos sobre el manejo de la acromegalia. Endocrinol Diabetes Nutr 2018; 65: 428-37.

35. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2454-62.

36. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101290.

37. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenický P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1177-86.

38. Breil T, Lorz C, Choukair D, Mittnacht J, Inta I, Klose D, et al. Clinical features and response to treatment of prolactinomas in children and adolescents: a retrospective single-centre analysis and review of the literature. Horm Res Paediatr 2018; 89: 157-65.

39. Boukerrouni A, Cuny T, Anjou T, Raingeard I, Ferrière A, Grunenwald S, et al. Genetic testing in prolactinomas: a cohort study. Eur J Endocrinol 2023; 189: 567-74.

40. Baussart B, Villa C, Jouinot A, Raffin-Sanson ML, Foubert L, Cazabat L, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. Eur J Endocrinol 2021; 185: 783-91.

41. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq AL, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. Endocr Relat Cancer 2015; 22: 745-57.

42. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. Endocr Relat Cancer 2015; 22: 353-67.

43. Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. J Clin Med 2021 Mar 29; 10: 1377.

44. Joshi K, Daly AF, Beckers A, Zacharin M. Resistant paediatric somatotropinomas due to *AIP* mutations: role of pegvisomant. Horm Res Paediatr 2018; 90: 196-202.

45. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. Rev Endocr Metab Disord 2020; 21: 667-78.

46. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. Pituitary 2021; 24: 1-13.

47. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1955-69.

48. Iacovazzo D, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening. Expert Rev Endocrinol Metab 2017; 12: 143-53.

49. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: E373-83.

50. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am 2018; 47: 451-62.

51. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? Endocr Relat Cancer 2016; 23: R131-42.

52. Gheorghiu ML. Updates in the outcomes of radiation therapy for Cushing's disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2021; 35: 101514.

53. Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto ANS, Demetres M, Boguszewski CL, Nogueira VDSN. Effectiveness of medical treatment of cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol 2021; 12: 732240.

54. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical treatment of Cushing's disease: an overview of the current and recent clinical trials. Front Endocrinol 2020; 11: 648.

55. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Pituitary 2018; 21: 631-41.

56. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? Pituitary 2014; 17: 109-17.

57. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37: 151-71.

58. Yavropoulou MP, Tsoli M, Barkas K, Kaltsas G, Grossman A. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs). Endocr Relat Cancer 2020; 27: R375-90.

59. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. Eur Thyroid J 2013; 2: 76-82.