

## PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

## Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios

R. Gracia Bouthelier, AC. Barreda Bonis

*Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.*

## GENERALIDADES

Los tumores hipofisarios suponen de un 10-15% de los tumores cerebrales diagnosticados, incluso estudios en autopsias indican la existencia de adenomas hipofisarios hasta en un 25% de la población<sup>(1)</sup>. Entre un 3,5-8,5% se diagnostican antes de los 20 años<sup>(2)</sup>.

Por ello, es una patología poco frecuente en la edad pediátrica, donde suponen <4% de los tumores intracraneales con una incidencia anual de 0.1-4.1/100000 niños. Aún así, son más frecuentes y agresivos que en la época adulta<sup>(3)</sup>. En general la mayoría de las series coinciden en que el prolactinoma es el tumor más frecuente (41.7-72% casos), siendo la época de la pubertad la que mayor índice de casos representa, seguramente por el crecimiento que sufre el organismo. Sólo en la primera década de la vida prevalece el adenoma productor de ACTH<sup>(4)</sup>.

En 2004 el Comité de expertos de la OMS publicó una nueva clasificación que tiene en cuenta las siguientes características de los adenomas: actividad endocrina, imagen radiológica e intraoperatoria, histología, inmunohistoquímica, ultraestructura, biología molecular, y genética; datos que han de figurar en el diagnóstico de cualquier adenoma (Tablas 1 y 2).

La clínica del adenoma o bien es por *efecto masa* (cefalea, parálisis de pares craneales...), *disfunción hormonal*, por exceso o defecto (lo más frecuente déficit de GH, hipogonadismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión), siendo más raros hidrocefalia, licuorrea o cuadros de apoplejía hipofisaria. Los carcinomas hipofisarios son infrecuentes, aunque se ha relacionado con la agresividad del tumor su tamaño y la presencia de algunos marcadores como Ki-67<sup>(5)</sup>.

En el diagnóstico nos basaremos en determinaciones hormonales basales, o en algunos casos test dinámicos (como veremos en cada tumor en concreto). La RMN con contraste con gadolinio es la prueba de neuroimagen de elección; pudiéndonos valer de otras técnicas como PET, SPECT, octreoscan...

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal, excepto para el prolactinoma; cuyo principal obstáculo supone la falta de neumatización del seno esfenoidal a edades inferiores a 3 años. El éxito es del 60-91% para los microadenomas, en especial en la enfermedad de Cushing, que desciende a 40-65% para los macroadenomas. Las complicaciones son mínimas (<3%), con mortalidad inferior al 0,5%, hipopituitarismo <3% y diabetes insípida transitoria en un 30% de los casos. En algunos tumores veremos la utilidad del tratamiento médico, como los agonistas dopaminérgicos para el prolactinoma, y los análogos de somatostatina en el gigantismo. La radioterapia es un tratamiento de 2º línea, en caso de restos o recidivas; limitado por sus efectos secundarios (riesgo de segundas neoplasias, hipopituitarismo, defectos visuales, cognitivos). Actualmente la dosis es de 40-50 Gy en dosis fraccionadas a lo largo de 4-5 semanas. Las técnicas de administración en múltiples haces de radiación simultáneos confluyentes sobre el tumor (bisturí gamma o radiocirugía, radioterapia estereotáxica de arco múltiple) suministra la totalidad de la dosis en una única sesión (25-30 Gy en adenomas funcionantes, 20 Gy en los no funcionantes<sup>(4)</sup>).

## ETIOLOGÍA DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

Para la generación de un tumor hipofisario es necesaria la existencia de una mutación clonal (habitualmente mediante un "mecanismo en dos pasos" con "pérdida de heterocigosidad" de un gen supre-

Tablas 1 y 2. Clasificación OMS de los tumores hipofisarios. Extraído de<sup>(4)</sup>.

<b>CLASIFICACIÓN FUNCIONAL</b>
<p><b>1. Adenomas que causan hiperfunción endocrinológica:</b></p> <p>1.1. Productor de GH: gigantismo/acromegalia                      1.2. Productor de PRL: prolactinomas, hiperprolactinemias secundarias a otro tumor                      1.3. Productor de ACTH: enfermedad de Cushing                      1.4. Productor de TSH: hipertiroidismo secundario                      1.5. Productor de GnRH con o sin subunidad <math>\alpha</math>                      1.6. Productor de múltiples hormonas</p>
<p><b>2. Adenomas clínicamente no funcionantes:</b></p> <p>2.1 No produce ni secreta hormonas                      2.2 Produce hormonas o fragmentos hormonales que no causan significación clínica                      2.3 Producen hormonas con funcionalismo normal pero los pacientes no desarrollan manifestación clínicas (adenomas silentes)                      2.4 Productores de hormonas o fragmentos hormonales biológicamente inactivos</p>
<p><b>3. Adenomas con un estado funcional no determinado</b></p>

<b>CLASIFICACIÓN POR FACTOR DE CITODIFERENCIACIÓN</b>		
<b>Familia Pit-1</b>	Adenoma somatotropo Prolactinoma Adenoma tirotrópico	Pit-1
<b>Familia ACTH</b>	Adenoma corticotropo	T-pit
<b>Familia GnRH</b>	Adenoma gonadotropo	SF-I
<b>Adenomas sin clasificar</b>	Adenoma de células nulas Adenoma plurihormonal inusual	- Pit-I; T-pit; SF-I

sor de tumores) y su promoción mediante factores endo y paracrin.

**Genética en la hipófisis**

Existen mediadores que regulan la progresión del ciclo celular en diferentes puntos. Así es posible el paso a través de G1 mediante la fosforilación de CDK4 y 6 (cinasas dependientes de ciclina) por la ciclina D. Estas cinasas, a su vez, inducirían la fosforilación de la pRB, que se disociaría de E2F, que mediaría la expresión de factores de transcripción necesarios para las fases S y M. El complejo ciclina E-CDK2 posibilita el paso de fase G1 a S. La ciclina E se sustituye por la ciclina A y activa CDK1 y 2 al final de la fase S e inicio de G2. Finalmente el complejo ciclina B-CDK1 es el encargado de la transición de G2 y M.

Por otro lado se conocen fundamentalmente dos vías de inhibición de las CDK: la familia de INK (p16<sup>INK4a</sup>, p15<sup>INK4b</sup>, p18<sup>INK4c</sup>, y p19<sup>INK4d</sup>), que actúan inhibiendo las CDK 4 y 6 e impiden la progresión de G1 a S; y la familia Cip/Kip (p21<sup>Cip1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, and p57<sup>Kip2</sup>), que inhiben CDK 2 y 1 (Figura 1).

Mediante experimentos se conocen tumores hipofi-

sarios asociados a mutaciones de pRB y deficiencia de p27<sup>Kip1</sup> en ratones a los 12 meses de edad<sup>(7, 8)</sup>. La deficiencia de p21<sup>Cip1</sup> requiere de la mutación de pRB y acorta la latencia con la aparición de tumor de 12 a 9 meses<sup>(9)</sup>. Se han descrito mutaciones en p18<sup>INK4c</sup> que desarrollan tumores hipofisarios agresivos en 15 meses<sup>(10)</sup>. De hecho mutaciones en p16<sup>INK4a</sup> and p18<sup>INK4c</sup> acortan el intervalo de latencia en la aparición de tumor<sup>(11)</sup>. La cooperación de p27<sup>Kip1</sup> y p21<sup>Cip1</sup> acortan el intervalo de aparición de tumor en ratones sin p18<sup>INK4c</sup>; sobre todo para p27<sup>Kip1</sup> con desarrollo de tumores hipofisarios en 3 meses<sup>(12)</sup>. Mutaciones en CDK4 (Arg24Cys) resultan en la pérdida de inhibición de esta cinasa por la familia INK4 y en la generación de tumores adenohipofisarios en 15 meses (25% ratones) entre otros.

Por ello, la generación de tumores hipofisarios surgiría de un desbalance a favor de factores protooncogénicos frente a los agentes supresores de tumores. De diferentes publicaciones se extrapola que más de un 80% de los tumores hipofisarios albergan alteraciones en los mediadores encargados de la transición G1/S<sup>(13)</sup>; que ocurre fundamentalmente mediante dos vías, siendo la hipermetilación de CDKN2A- p16<sup>INK4a</sup> la más frecuente (9p21).

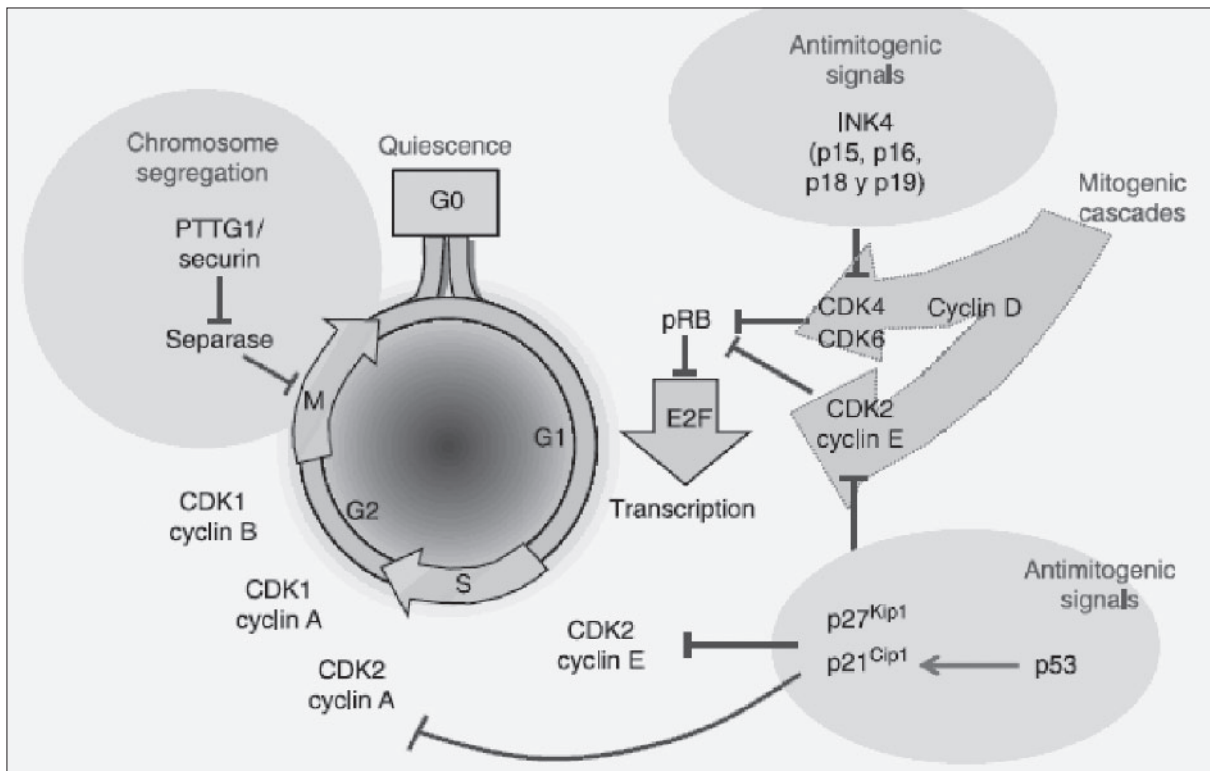


Figura 1. Control del ciclo de división celular hipofisario. Proteínas implicadas. Extraído de <sup>(6)</sup>.

No obstante aunque la mayoría de los tumores hipofisarios son de aparición esporádica hay ciertos síndromes con carga familiar:

- MEN 1 (11q13), caracterizado por tumores hipofisarios (25-30%), pancreáticos e hiperplasia de paratiroides. Concentraciones bajas de menina se visualizan en tumores hipofisarios<sup>(14)</sup>. Se ha visto que mutaciones en MEN-1 hacen perder la inhibición de p27<sup>Kip1</sup> and p18<sup>INK4c</sup>, con la consiguiente expansión celular. Incluso se han documentado mutaciones en p27<sup>Kip1</sup> (CDKN1B) con fenotipo similar al MEN-1 (desarrollo de tumor hipofisario y de paratiroides)<sup>(15)</sup>. También se han descrito mutaciones aisladas en 11q13 con respecto de MEN1 y la aparición entre un 5-20% de adenomas pituitarios esporádicos, con carácter más agresivo y refractariedad al tratamiento<sup>(3, 14, 16)</sup>.

- GNAS1 (gsp) (20q13.2). Esta mutación identificada en el s. McCune-Albright está presente en un 30% de adenomas secretores de GH esporádicos. La reducción de la actividad GTPasa, aumenta la forma activa de Gsa, que incrementa la transcripción de Pit-1 vía fosforilación de CREB, y por ello, la secreción de GH<sup>(3, 17)</sup>.

- Complejo Carney: abarca mixomas cardiacos y cutáneos, tumores hipofisarios y síndrome de Cushing. Ligado a dos locus 2p16 y 17q24; este

último codifica para la PRKAR1α. Esta proteína-quinasa A se encuentra inactivada, con aumento de la vía cAMP y la sobreexpresión de GH<sup>(18)</sup>.

Estos dos últimos síndromes inicialmente muestran un patrón de hiperplasia en la hipófisis y posteriormente son multifocales; similar a lo que sucede en modelos animales con sobreexpresión de GHRH. Así el estímulo mediante GHRH, CRF, o alteración en sus receptores: GHRH-R, GnRH-R, TRH-R, D2R (dopamina), SSTR2 y 5 (somatostatina) serían otros posibles mecanismos de oncogenicidad hipofisaria, en ocasiones sin hiperplasia previa<sup>(16)</sup>.

## PROLACTINOMA

### Epidemiología

Dentro de la rareza de los adenomas hipofisarios en la infancia, donde suponen <2% de los tumores intracraneales, un 50% son secretores de prolactina (PRL), siendo éste el tumor hipofisario más frecuente en la edad pediátrica, sólo superado por la enfermedad de Cushing en la primera década de la vida. En la infancia hay mayor incidencia de macroadenomas e invasividad<sup>(19, 20)</sup>. Predominio en mujeres (3-5/1) debido al estímulo estrogénico -estímulo natural de la secreción de prolactina-. En el varón presenta un comportamiento más agresivo, con mayor tasa de macroadenomas y expansión extraselar. Un 20% entran dentro de los MEN-1<sup>(4)</sup>.

## Fisiopatología

La prolactina se sintetiza en células lactotropas a partir de un gen localizado en el cromosoma 6, cuya expresión parece depender del factor de transcripción Pit-1, diferenciador y promotor de células lactotropas, tirotropas y somatotropas, lo que explica la cosecreción de GH, y TSH hasta en un 10% de prolactinomas<sup>(21)</sup>.

Es secretada de manera pulsátil (13-14 pulsos/día), siendo muy amplios al inicio del sueño (fase no REM). Entre sus estímulos principales figuran la TRH y la succión del pezón, aunque los opioides, serotonina, VIP y estrógenos juegan también su papel. El principal inhibidor de la secreción es la dopamina mediante su efecto en receptores D2, lo que explica que el tratamiento de elección en la actualidad de estos tumores sean los agonistas dopaminérgicos<sup>(22)</sup>.

La acción fundamental de la prolactina es contribuir al desarrollo de la glándula mamaria durante el embarazo, favorecer la lactancia en el post-parto (para ello es necesario el estímulo estrogénico previo) e inhibir la capacidad reproductora al impedir la secreción pulsátil de GnRH. Fuera de esas funciones fisiológicas, se sabe que en la mujer inhibe los pulsos de LH y pico ovulatorio de gonadotropinas y esteroidogénesis ovárica, mientras que en el varón la espermatogénesis y síntesis de dihidrotestosterona. Ello condiciona su clínica clásica de amenorrea-hipogonadismo-galactorrea.

Así a nivel peripuberal, lo más frecuente es el retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y en las niñas alteraciones menstruales o amenorrea (si es primaria, se relaciona con mayor frecuencia a macroadenomas). En pacientes prepuberales, son más frecuentes síntomas compresivos (cefalea, alteraciones visuales, parálisis de pares craneales) e hipopituitarismo. También se ha descrito galactorrea (según sensibilización estrogénica previa sobre la mama) y disminución de la densidad mineral ósea por hipogonadismo<sup>(19, 20)</sup>.

## Diagnóstico

Se define hiperprolactinemia como valores de prolactina superiores a 20-25ug/L de forma reiterada (3-6 muestras separadas). Es preciso excluir otras causas no tumorales de hiperprolactinemia (Tabla 3). Lo interesante es que existe correlación entre la cifra de prolactina y la etiología y tamaño tumoral. Así se sabe que el estrés no supera 40 ug/L, cifras por encima de 100 ug/L obligan a descartar tumor, siendo muy sugestivos de macroadenoma (tumor >1 cm) prolactina >200 ug/L, con cifras superiores a 1000 ug/L a partir de los 2 cm de diámetro tumoral. No obstante, cabe tener en

Tabla 3. Causas de hiperprolactinemia. Tomada de<sup>(21)</sup>.

### Fisiológicas

Embarazo y lactancia  
Estimulación del pezón  
Estrés

### Enfermedades hipotalámicas

Craneofaringioma  
Meningiomas  
Disgerminomas  
Sarcoidosis  
Granuloma eosinófilo  
Irradiación  
Causas vasculares  
Sección del tallo hipofisario

### Enfermedades hipofisarias

Prolactinoma  
Acromegalia  
Adenomas hipofisarios no secretores  
Silla turca vacía  
Hipofisitis linfocítica  
Enfermedad de Cushing

### Fármacos

Estrógenos  
Neurolépticos: fenotiacinas (clorpromazina, perfenazina, flufenacina, torazina, promazina, fluoperazina, trifluoperazina, etc.) haloperidol, butirofenonas  
Otros bloqueadores dopaminérgicos: metoclopramida, sulpiride, domperidona, risperidona, cisapride  
Antidepresivos: inhibidores de la monoaminoxidasa (imipramina, etc.), amozapina, antidepresivos tricíclicos  
Antihipertensivos: reserpina, metildopa  
Verapamilo  
Fluoxetina  
Inhibidores de las proteasas  
Opiáceos: cocaína, morfina, heroína  
Benzodiazepinas  
Cimetidina (i.v.)  
Betaendorfinas; GABA  
Serotonina  
Noradrenalina  
TRH  
Antagonistas de los receptores adrenérgicos (medroxalol)

### Causas neurogénicas

Lesiones de la pared torácica  
Lesiones de la médula espinal  
Estimulación mamaria

### Otras

Hipotiroidismo primario  
Insuficiencia renal crónica  
Cirrosis hepática  
Insuficiencia suprarrenal  
Síndrome de ovario poliquístico  
Convulsiones  
Macroprolactinemia idiopática

GABA: ácido gammaaminobutírico;

TRH: terapia de reemplazo hormonal; i.v.: intravenosa.

cuenta que algunos fármacos pueden elevar las cifras a 150 ug/L y el embarazo presenta valores medios de 200 ug/L (35-600)<sup>(4)</sup>.

Así, una vez excluidas otras causas, se realizará RMN centrada en hipófisis (técnica de elección). Si no aparece lesión, pese a cifras elevadas de PRL, se filiará como *Hiperprolactinemia idiopática*, que precisará seguimiento evolutivo, pues en un 10% de los casos se objetivará microadenoma a los 2-6 años, aunque en otros es una situación autolimitada. También es preciso descartar la *Macroprolactinemia*: formas de prolactina unidas a Ig G, de mayor peso molecular, menor aclaramiento y por ello acumulación. Al ser biológicamente más inactivas, sospecharla ante cifras altas de PRL en ausencia de sintomatología clínica y escasa respuesta al tratamiento. Para su diagnóstico debe precipitarse la muestra de suero con polietilenglicol o bien emplear cromatografía.

Si por el contrario nos hallamos ante una lesión importante en la RMN y elevación de PRL de manera no correlativa, hay que descartar el efecto *hook*, lecturas falsamente bajas de PRL ante niveles muy altos por interferencia técnica. En estos casos diluir la muestra 1:100. Así mismo habrá que descartar desconexión hipotálamo-hipofisaria por tumor de otro tipo, siendo necesarias las determinaciones de otros ejes hormonales. No hay que olvidar que ante toda tumoración hipofisaria hay que realizar el *screening* hormonal para el diagnóstico precoz de posibles hipopituitarismos<sup>(21)</sup>. Las pruebas dinámicas de supresión o estimulación de la prolactina (TRH, L-dopa, etc.) ofrecen resultados inconsistentes y deben desecharse<sup>(3, 23)</sup>.

### Tratamiento

El prolactinoma es el único tumor hipofisario donde el tratamiento médico es de elección. Se basa en la inhibición sobre los receptores D2 de células lactotropas mediante agonistas dopaminérgicos. Entre ellos tenemos la bromocriptina, cabergolina y quinagolida, siendo actualmente el de elección, por su mayor vida media y eficacia, la cabergolina<sup>(19, 20)</sup>. No obstante, en algunas circunstancias como el embarazo se prefiere la bromocriptina, puesto que la experiencia con los otros fármacos es aún limitada<sup>(21)</sup>.

Ante tumor sintomático -ya que un tercio involucionan<sup>(19)</sup>-se iniciará tratamiento con cabergolina: 0,5-2 mg/semana. Al mes de inicio monitorizar niveles de PRL (en caso de macroprolactinoma además campimetría si la previa estaba alterada). Si persiste elevada, se incrementará de 0,25 en 0,25 mg cada semana hasta 1,5 mg/semana. Control al mes de PRL. Si persiste elevada, los efectos secundarios son intolerables o la hiperprolactinemia es muy

sintomática se realizará tratamiento quirúrgico. En el caso de macroprolactinoma, se hará cirugía si además el tamaño tumoral no se ha modificado al 6º mes de tratamiento<sup>(21)</sup>. Transcurrido 1 año (2 para el macroprolactinoma) con normalidad en la cifra de PRL se puede reducir gradualmente la dosis de cabergolina (0,25 mg cada 3 meses), chequeando la PRL; aunque hay autores que defienden un tratamiento continuado durante 5 años antes de valorar la interrupción del tratamiento<sup>(24)</sup>.

La normalización de los niveles de PRL se consigue en el 70-90% de los casos y la reducción tumoral en un 70% de los adenomas. No obstante existe entre un 15-20% de resistencias a cabergolina, generalmente macroprolactinomas al inicio de tratamiento (si es posterior, sospechar incumplimiento terapéutico por efectos secundarios o más raro malignización tumoral)<sup>(20)</sup>. En esos casos se recurrirá a cirugía.

Así el tratamiento quirúrgico se reserva a aquellos casos con resistencia o intolerancia al tratamiento, síntomas compresivos graves (deterioro visual rápido, parálisis de pares craneales, apoplejía hipofisaria) o fistulas de LCR. Se realiza adenectomía vía transesfenoidal, lográndose resección total en 25-90% casos, curación 67-88% y recurrencias posteriores hasta en un 55% de los casos<sup>(4, 21)</sup>. Hay series en adultos donde se recomienda tratamiento médico precirugía en pacientes con prolactinomas gigantes, por mejores resultados sobre síntomas visuales<sup>(25)</sup>. Incluso en algunos centros de amplia experiencia se consigue eficacia similar entre tratamiento médico-quirúrgico, especialmente en microadenomas intraselares con componente quístico y en pacientes que rechazan el tratamiento crónico con dopaminérgicos<sup>(26)</sup>.

La radioterapia sería la tercera línea de tratamiento, reservada a casos refractarios a cirugía. Su eficacia es más limitada, y hay que considerar sus posibles efectos secundarios como hipopituitarismo, riesgo de segundas neoplasias, vasculopatía cerebral...<sup>(20)</sup>

## ENFERMEDAD DE CUSHING

### Epidemiología. Etiología

La incidencia global de síndrome de Cushing es de 0,7-2,4 casos por millón de habitantes y año, siendo un 10-15% en la infancia y adolescencia<sup>(27)</sup>. La causa exógena sigue siendo la principal. Dentro del Cushing endógeno, la etiología más frecuente en niños a partir de los 5 años de edad es la enfermedad de Cushing, generalmente como consecuencia de un microadenoma hipofisario productor de ACTH, lo que supone la causa endógena más frecuente de SC pediátrico (75-80% casos)<sup>(28)</sup>. Predominancia de sexo masculino en época prepuberal<sup>(29)</sup>.

Dentro de los tumores hipofisarios, el adenoma productor de ACTH es el segundo en frecuencia dentro de la población infantil, y el primero si se atiende a la primera década de la vida<sup>(27)</sup>.

### Clínica

La edad de presentación más habitual de la enfermedad de Cushing en niños es la adolescencia, edad media 14,1 años, siendo el caso registrado de menor edad de 6,2 años. La latencia en el diagnóstico es aproximadamente de 2,5 años (rango 0,5-6,6 años). El síntoma más significativo y precoz es el retraso de crecimiento con obesidad de predominio troncular (Figura 2). Otros síntomas clásicos serían "facies en luna llena", "cuello de búfalo", fragilidad y equimosis cutáneas, estrías rojo vinosas, miopatía... Cabe destacar el retraso en la maduración ósea patente en algunos pacientes, que constituye un rasgo diferencial muy discriminativo en la evaluación del paciente obeso<sup>(30-32)</sup>.

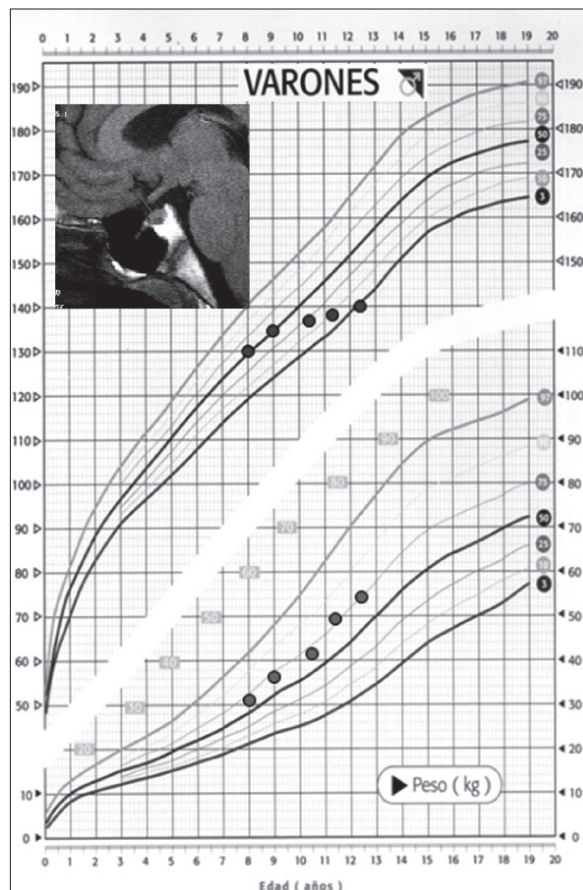


Figure 2. Caso clínico de enfermedad de Cushing. Curva pondero-estatural e imagen de microadenoma productor de ACTH.

### Diagnóstico

Existen múltiples test para el diagnóstico del SC, unos englobados dentro del *screening* de hipercor-

tisolismo y otros definitorios de su origen. Sin entrar en explicar los diferentes tipos de tests, según un reciente estudio en Cushing pediátrico el mejor test de aproximación diagnóstica para verificar hipercortisolismo sería la medición en medianoche de un cortisol plasmático a partir de 4,4 ug/dL (121 nmol/l) a lo largo de 3 días (sensibilidad 99%, especificidad 100%) apoyados en cortisolurias mayores a 70 ug/m2/24h<sup>(3)</sup>.

Para filiar el origen hipofisario (enfermedad de Cushing) lo más discriminativo es la supresión con altas dosis de dexametasona (bien en forma de 8 mg nocturna o a lo largo de dos días en forma de 20ug/kg/6 horas –máximo 2mg/6h-). Se extrae cortisol plasmático a las 8:00 h del mismo día de la administración nocturna (23:00 h) de dexametasona y se objetivan los niveles séricos de cortisol a las 8:00h del día posterior. Existen numerosos puntos de corte, siendo el más recientemente avalado para población pediátrica un descenso de la cortisolemia superior al 20% como indicativo de Cushing hipofisario (sensibilidad 97,5%, especificidad 100%). Hay autores que señalan que no existen diferencias en cuanto a la supresión entre micro y macroadenomas al menos en adultos<sup>(31)</sup>. Por ello hay que recurrir a las técnicas de imagen. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los adenomas hipofisarios de ACTH son microadenomas (80%), por lo que la RMN hipofisaria, que es la prueba de elección, sólo detectará entre un 50-60% de los tumores, siendo por ello su valor predictivo negativo en torno a un 40%. Sin embargo, es primordial su realización, ya que el éxito de la cirugía transesfenoidal ronda el 80-90% con el diagnóstico de localización, reduciéndose al 50-70% sin ella<sup>(27,33)</sup>. En la actualidad la cateterización de senos petrosos no obtiene relación riesgo-beneficio, realizándose en casos seleccionados<sup>(4)</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de elección es la adenectomía mediante cirugía transesfenoidal, con tasa de mortalidad inferior al 1% y complicaciones poco frecuentes (infección, hemorragia, rinorrea, lesión de arteria carótida interna, pares craneales...). Si no existe respuesta curativa, al mes de la intervención se emplea radioterapia (45 Gy en 25 fracciones a lo largo de 35 días), cuya respuesta en la infancia es superior a la observada en adultos<sup>(29)</sup>.

Los déficits hormonales han de ser investigados, siendo el más frecuente el déficit de GH, bien como consecuencia del tratamiento empleado, especialmente con radioterapia, o bien por la supresión crónica de los corticoides sobre la hipófisis y el hueso. De hecho hay estudios que señalan compromiso del crecimiento y talla final con repercusión en la mineralización ósea a pesar del tratamiento de la

enfermedad de Cushing<sup>(29, 34)</sup>. Así es necesaria la evaluación del déficit de GH a los 3 meses, y realizar tratamiento sustitutivo (dosis 0,033 mg/kg/día) en caso de constatarlo. Si existe aceleración de la pubertad pueden emplearse análogos de GnRH. Otras alteraciones hormonales son infrecuentes. En la mayoría de los pacientes se produce recuperación del crecimiento, aunque en muchos de ellos persiste la obesidad, incluso hasta 7 años postintervención<sup>(27, 29)</sup>.

El tratamiento sustitutivo con corticoides es necesario durante la cirugía y 48 horas posteriores a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>/día, pasándose a 12-15 mg/m<sup>2</sup>/día tras su recuperación. A los 3 meses se evalúa el eje corticosuprarrenal mediante la infusión de ACTH intravenosa (250 ug). Si a los 60 minutos el cortisol sérico se eleva por encima de 18ug/dl el eje se ha normalizado. Ello ocurre en un 80% de los pacientes a los 6 meses del tratamiento<sup>(27)</sup>.

La curación oscila entre 83-91% para los microadenomas y entre un 25-73% para los macroadenomas; siendo más agresivos que en el adulto. Se relaciona con la remisión de niveles de cortisolemia < 5-7 ug/dl ó 50 nmol/l postcirugía (el mejor), niveles de ACTH.

(< 10 ng/L o <2.2mol/L a la semana de la intervención), la dependencia a corticoides exógenos superior a 6 meses, normalización del ritmo circadiano, supresión con 2 mg de dexametasona y ausencia de respuesta tras estímulo con CRH o ADH.

Entre un 15-25% de los tratados recurren. Entre los factores de pronóstico favorable se señala la existencia de un gradiente de ACTH central-periférico en el cateterismo de senos petrosos. Por el contrario, el pronóstico empeora ante tumores de gran tamaño, invasividad, localizados en lóbulo superior e intermedio hipofisarios, adenomas con células de Croke y el sexo masculino<sup>(35)</sup>. No obstante, un estudio reciente realizado en adultos defiende que la tasa de recurrencia entre micro y macroadenomas productores de ACTH estriba en la resección completa tras cirugía, más que en el tamaño del tumor<sup>(31)</sup>. Por ello es necesaria la reevaluación periódica del eje cortico-suprarrenal en los sujetos intervenidos, así como otras comorbilidades asociadas en estos pacientes, como hipopituitarismo, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular y osteoporosis<sup>(35)</sup>.

## TUMORES PRODUCTORES DE TSH

Es el adenoma hipofisario secretor menos frecuente, constituyendo 1-3% de los adenomas pituitarios. Apenas hay casos descritos en población pediátrica. Generalmente son macroadenomas invasivos<sup>(36)</sup>.

Pueden cursar con hipertiroidismo, con especial atención a los síntomas cardiológicos (palpitacio-

nes, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca), temblor, pérdida de peso, sudoración excesiva, insomnio, fatiga... sin los signos típicos de autoinmunidad presentes en la enfermedad de Graves como exoftalmos o mixedema pretibial. Un 90% casos descritos en adultos presentan bocio homogéneo, recidivante tras tiroidectomías. Por otro lado puede presentar síntomas compresivos (la mayoría son macroadenomas) con cefalea, alteraciones visuales... siendo raros los infartos y apoplejía hipofisarios. Hasta en un 40% de los casos descritos en adultos asocia aumento de GH y un 25% hiperprolactinemia. Algunos forman parte de MEN-1 o el síndrome de McCune-Albright.<sup>(37)</sup>

Hay que sospecharlo ante un aumento de hormonas tiroideas con síntomas de hipertiroidismo y una TSH normal o elevada. El principal diagnóstico diferencial supone el *síndrome de resistencia periférica a hormonas tiroideas*, que clínicamente cursa con hipotiroidismo y conserva la respuesta de TSH a TRH y una relación subunidad  $\alpha$ /TSH normal<sup>(4)</sup>.

El tratamiento de elección es la cirugía vía transesfenoidal, que en un 30% casos consigue la resección total. Es preciso el bloqueo tiroideo precirugía con betabloqueantes, antitiroideos, yodo o análogos de somatostatina. Si persisten restos o bien se opta por radioterapia o bien por el empleo de análogos de somatostatina, cuya acción sobre receptores sst-2 y sst-5 disminuyen los valores de TSH (90% casos), las hormonas tiroideas (75%) y la masa tumoral (50%)<sup>(36, 37)</sup>.

## GIGANTISMO

Los adenomas productores de GH en la población infantil constituyen 5-16% de los tumores, 10% de los adenomas operados en <20 años. Suelen ser macroadenomas, invasores en un 75% de los casos. Se deben a alteraciones en la célula somatotropa o lactosomatotropa (mutaciones gen  $G\alpha^{(38)}$ , pérdida de heterocigosis para gen supresor localizado en 11q13d<sup>(14)</sup>, infraexpresión de Rab18<sup>(39)</sup> o hiperproducción de GHRH hipotalámica, la principal en pediatría (pérdida de tono somatostatinérgico, tumores secretores como gangliocitoma, neurocitoma, ectópicos...). Ello generaría una hiperplasia con posterior independencia a adenoma. Recordemos que el principal estímulo secretor de GH es la GHRH y el inhibidor somatostatina.

Suelen ser varones (ratio 2:1), con edad media de 13,4 años. La clínica principal viene dada por el excesivo crecimiento longitudinal de los huesos a expensas de crecimiento acral (+2DS) y con edad ósea concordante; hiperinsulinismo reactivo al efecto diabético de la GH; depósito de mucopolisacáridos en piel y tejidos blandos, sudoración, debilidad muscular... Síntomas compresivos y otros

déficits hormonales, fruto del crecimiento intraselar, son también posibles, siendo relativamente frecuente el retraso en el desarrollo puberal por hipogonadismo<sup>(4)</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica, niveles elevados de IGF-I y falta de supresión de secreción de GH ante una sobrecarga oral de glucosa. No es infrecuente la respuesta paradójica a TRH y RH<sup>(3)</sup>. El diagnóstico por imagen se apoya en la RMN.

El tratamiento es primordial ya que evoluciona a desarrollo de acromegalia, con acortamiento de la esperanza de vida y mortalidad aumentada (entre 1.9-3.3 veces más)<sup>(40)</sup> debido a alteraciones vasculares y neoplasias digestivas. La cirugía transesfenoidal es la terapia de elección. Se alcanza resección completa en 60-85% de los casos, con mejoría clínica en 80% y normalización endocrinológica en 60%. Los criterios de curación (Cortina 1999) son: GH inferior a 2ug/l, IGF-I normal, nadir de GH tras sobrecarga oral de glucosa <1ug/l (alcanzado en 80% microadenomas y 50% macroadenomas tratados)<sup>(4)</sup>. Hay estudios en acromegalia de adultos que correlacionan la media de GH obtenida a lo largo de un día (es una hormona pulsátil) y el tamaño tumoral, con el éxito postcirugía; así como la supervivencia a largo plazo con la media de GH postintervención y una única medición de IGF-I a la semana<sup>(40)</sup>. Existen marcadores (como MIB-1) indicadores de agresividad<sup>(3)</sup>.

Los análogos de somatostatina complementan la cirugía (octreótide, lanreótide, octreótide-LAR), disminuyendo la GH en 80-90% casos, normalizando IGF-I en 50-70% y reducen la masa tumoral en un

40%. Recientemente ha surgido el pegvisomant (antagonista del receptor de GH), que normaliza hasta en un 90% casos la cifra de IGF-I. Los antagonistas de dopamina se usan, especialmente, si se cosecreta prolactina. La radioterapia es menos empleada<sup>(4)</sup>.

### ADENOMAS DE RETROALIMENTACIÓN

Raramente dentro de la población pediátrica observamos hiperplasias-adenomas secundarios a insuficiencia del órgano terminal. Este fenómeno se ha descrito dentro de la insuficiencia adrenal (síndrome de Nelson), hipogonadismo primario e hipotiroidismo<sup>(4)</sup>.

Un 1% de los niños hipotiroideos presentan aumento de la silla turca. La primera descripción fue en 1851 fue en contexto de cretinismo<sup>(41)</sup>, actualmente son los casos de tiroiditis crónica autoinmune de larga evolución sin diagnóstico la principal etiología de la hiperplasia tirotrópica. Los síntomas abarcan hipotiroidismo, compresivos, hipopituitarismo e hiperprolactinemia por efecto sobre el tallo hipofisario. Principalmente hay que realizar el diagnóstico diferencial con el tumor productor de TSH, en ocasiones, mediante ensayo terapéutico. Con el tratamiento hormonal sustitutivo (en este caso, tiroxina) se normalizarán los niveles de TSH y la masa selar, a diferencia del adenoma hipofisario<sup>(42)</sup> (Figura 3).

### GONADOTROPINOMAS

Son prácticamente inexistentes. De hecho en la mayoría de los estudios se incluyen dentro de los

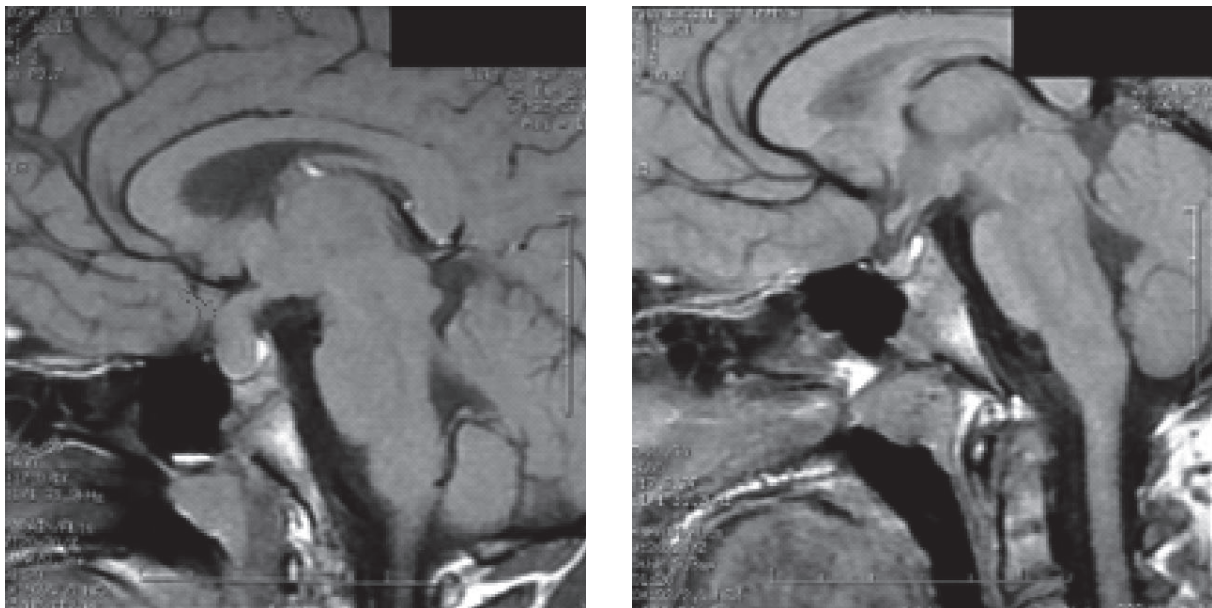


Figura 3. Imagen de hiperplasia tirotrópica secundaria a tiroiditis de Hashimoto de larga evolución antes y después de tratamiento sustitutivo con tiroxina.



*Adenomas no productores*, ya que raramente se elevan las gonadotropinas en plasma. Suelen ser macroadenomas y se diagnostican por síntomas compresivos, déficits hormonales o hiperprolactinemia. La cirugía transesfenoidal es de elección (40% casos curativa), complementada con radioterapia. El tratamiento médico (agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina o de GnRH) no ofrecen resultados adecuados. Entre un 70-100% casos hay afectación de algún eje hormonal post-cirugía<sup>(4)</sup>.

#### TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

Los tumores hipofisarios no funcionantes suponen el 2-6%<sup>(4)</sup>, siendo un 89-90% gonadotropinomas<sup>(43, 44)</sup>. *In vitro* la mayoría son secretores de FSH, LH, o las subunidades libres  $\alpha$ ,  $\beta$ -FSH,  $\beta$ -LH,  $\beta$ -TSH<sup>(45)</sup>. *In vivo* sólo un 15% secretan FSH. Se cree que el incremento en la pulsatilidad de FSH existente en el tumor y la variación en la vida media debido a su glicosilación condicionan su baja detección *in vivo*. La pérdida del patrón circadiano distorsiona el sincronismo con la LH, con lo cual tampoco se detecta<sup>(43)</sup>.

La mayoría de los tumores hipofisarios no funcionantes se expresan clínicamente como macroadenomas (96%), a una edad media de 12,5 años y en el sexo varón (ratio 3:1). Cursan con síntomas compresivos (defectos visuales 60-80%, cefalea, invasión de seno cavernoso y parálisis de pares craneales, hidrocefalia obstructiva, licuorrea...), déficits hormonales (GH, hipogonadismo, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo) e hiperprolactinemia por afectación del tallo (ver apartado de prolactinoma)<sup>(4, 37, 45)</sup>.

Sólo nos encontraríamos microadenomas como *incidentalomas* en rara ocasión, aunque su frecuencia se estima en torno al 10-20% en autopsias y entre un 4-20% en RMN de la población general<sup>(46)</sup>. Es crucial el diagnóstico diferencial frente a otro tipo de tumores de esta área. Ello se sustenta en la RMN con contraste y ante la duda se puede optar por el test de TRH, donde se observará aumento de subunidades libres  $\alpha$  en el caso del adenoma hipofisario<sup>(45)</sup>.

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal. Dependiendo de los centros, existe una mejoría en un 60-80% de los síntomas visuales (normalización en 30-50%), 90% en cuanto a las cefaleas y recuperación de los déficits hormonales entre un 16-60%<sup>(45)</sup>. En casos de extirpación incompleta se realizará radioterapia, para algunos autores con buena relación riesgo-beneficio en la remisión local<sup>(47)</sup>. Existen un 10% de recidivas<sup>(4)</sup>. El tratamiento médico (agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina o de GnRH) es ineficaz<sup>(37)</sup>.

#### Bibliografía

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, *et al*. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 613-619.
2. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Reviews in Neurotherapy* 2008; 8: 563-574.
3. Diamond J, Frank B. Pituitary adenomas in childhood: development and diagnosis. *Fetal and Pediatric Pathology* 2006; 25 (6): 339-356.
4. Fernández JA, Casanueva F. Tema 29. Tumores hipofisarios. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M *et al*. 4ºed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2009.
5. Daita G, Yonemasu Y. Dural Invasion and Proliferative Potential of Pituitary Adenomas. *Neurol Med Chir* 1996; 36: 211-214.
6. Quereda V and Malumbres M. Review. Cell cycle control of pituitary development and disease. *Journal of Molecular Endocrinology* 2009; 42: 75-86.
7. Kiyokawa H, Kineman RD, Manova-Todorova KO, *et al*. Enhanced growth of mice lacking the cyclin-dependent kinase inhibitor function of p27 (Kip1). *Cell* 1996; 85: 721-732.
8. Nakayama K, Ishida N, Shirane M, *et al*. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996; 85: 707-720.
9. Brugarolas J, Bronson RT, Jacks T. p21 is a critical CDK2 regulator essential for proliferation control in Rb-deficient cells. *Journal of Cell Biology* 1998; 141: 503-514.
10. Franklin DS, Godfrey VL, Lee H *et al*. CDK inhibitors p18 (INK4c) and p27 (Kip1) mediate two separate pathways to collaboratively suppress pituitary tumorigenesis. *Genes and Development* 1998; 12: 2899 - 2911.
11. Ramsey MR, Rishnamurthy J, Pei XH, *et al*. Expression of p16Ink4a compensates for p18Ink4c loss in cyclin-dependent kinase 4/6-dependent tumors and tissues. *Cancer Research* 2007; 67: 4732-4741.
12. Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA, Deng C, Xiong Y. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 6147-6158.

13. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2001; 1: 222–231.
14. Theodoropoulou M, Cavallari I, Barzon L, *et al.* Differential expression of menin in sporadic pituitary adenomas. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 333–344.
15. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, *et al.* Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *PNAS* 2006; 103: 15558–15563.
16. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603–1618.
17. Bertherat J, Chanson P, Montminy M. The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive factor CREB is constitutively activated in human somatotroph adenomas. *Mol. Endocrinol* 1995; 9: 777–783.
18. Stratakis, C.A., *et al.* Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentation, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3607–3614.
19. Colao A, Loche S, Cappa M, *et al.* Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777–2780.
20. Spinks J, BSc (Hons), BM, *et al.* Cabergoline Resistance in Pediatric Prolactinomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 377–379.
21. Moreno B, Obiols G, Páramo C y Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(1): 9-17.
22. Pinilla L, Diéguez C, Aguilar E. Tema 3. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal hipofisaria. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M *et cols.* 4ªed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2009.
23. Molitch ME. Prolactinomas. *En:* Melmed S, editor. The pituitary. 2nd ed. Cambridge: Blackwell; 2002. p. 455-95.
24. Colao A, Di Sarno A, Landi M, Cappabianca P *et al.* Resistance to cabergolina as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5256-5261.
25. Yu C, Wu Z and Gong J .Combined Treatment of Invasive Giant Prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 61–65.
26. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, *et al.* Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European Journal of Endocrinology* 158 11–18.
27. Gómez-Pan A, Roldán B, Rodríguez A, Rodríguez MD. Tema 57. Hiperfunción suprarrenal: Síndrome de Cushing. Hiperaldosteronismo primario. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M *et cols.* 4ªed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2009.
28. Magiakou MA, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents: Current diagnostic and therapeutic strategies. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(2): 181-94.
29. Chan, LF, Storr HL, Grossman AB, Savage MO. Pediatric Cushing's Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/8: 1261-1271.
30. Greening JE, Storr HL, McKenzie SA, Davies KM, Martin L, Grossman AB, *et al.* Linear growth and body mass index in pediatric patients with Cushing's disease or simple obesity. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(10):885-7.
31. Hwang Y, Chung J, Min Y, Lee M, Lee M, Kim K. Comparisons between Macroadenomas and Microadenomas in Cushing's Disease: Characteristics of Hormone Secretion and Clinical Outcomes. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 46-51.
32. Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr., Sheehan JP, Asthagiri AR, Oskouian RJ, *et al.* Single-center experience with pediatric Cushing's disease. *J Neurosurg* [5 Suppl Pediatrics] 2005; 103:413–420.
33. Batista D, Riar J, Keil M and Stratakis C. Diagnostic Tests for Children Who Are Referred for the Investigation of Cushing Syndrome. *Pediatrics* 2007;120:e575-e586.
34. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(4):1082-5.
35. Czepielewski M, Rollin G, Casagrande A, Ferreira N. Criteria of Cure and Remission in Cushing's Disease: An Up to date. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(8): 1362-1371.
36. Laws E, Vance M, Jane J. TSH adenomas *Pituitary* 2006; 9: 313–315.
37. Caron P. Adénomes hypophysaires à TSH ou adénomes thyroïdiques *Presse Med.* 2009; 38: 107–111.

38. Lopes M, Gaylinn B, Thorner M, Stoler M. Growth Hormone-Releasing Hormone Receptor mRNA in Acromegalic Pituitary Tumors. *American Journal of Pathology*. 1997; 150 (6).
39. Vazquez-Martinez R, Martinez-Fuentes A, Pulido M, Jimenez-Reina L, Quintero A, Leal-Cerro A, et al. Rab18 Is Reduced in Pituitary Tumors Causing Acromegaly and Its Overexpression Reverts Growth Hormone Hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2269–2276 .
40. Kaltsas G , Isidori A, Florakis D, Trainer P, Camacho-Hubner C, Afshar F et al. Predictors of the Outcome of Surgical Treatment in Acromegaly and the Value of the Mean Growth Hormone Day Curve in Assessing Postoperative Disease Activity. *JCE & M*. 2001; 86 (4).
41. Niepce B. Enlarged sella due to cretinism (hypothyroidism). *En: Ballieri JB, editor. Traité du goitre et du cretinisme*. 1851. París.
42. Guerrero-Fernández J, Bezanilla López C, Orio Hernández M, Carceller Benito F, Heredero Sanz JJ y Gracia Bouthelier R. Tumoración hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario: un caso de hiperplasia tirotrópica que simula un adenoma hipofisario *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(2):189-90.
43. Hanson P, Aylwin S, Monson J and Burrin J. FSH secretion predominates *in vivo* and *in vitro* in patients with non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152: 363–370.
44. Day P, Guitelman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale N et al. Retrospective Multicentric Study of Pituitary Incidentalomas. *Pituitary* 2004; 7: 145–148.
45. Jaffe C. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2006; 9:317–321.
46. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29:205–221.
47. Van den Bergh A, van den Bergh G, Schoorl M, Sluiter W, van den Vliet A, Hoving E et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *J Radiation Oncology Biol Phys*. 2007; 67 (3): 863–869.