

TUMORES HIPOTALÁMICOS E HIPOFISARIOS. NOVEDADES TERAPÉUTICAS

Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares

Luis Castaño, Idoia Martínez de la Piscina, Nancy Portillo, Itxaso Rica

Hospital Universitario Cruces. IIS BioCruces, UPV/EHU, Ciberdem, Ciberer. Barakaldo, Bizkaia

Introducción

Los adenomas hipofisarios (AH) son tumores benignos que causan una considerable morbilidad, bien por la inapropiada secreción hormonal (a menudo por exceso y más raramente por defecto), o por la ocupación de espacio y compresión local de estructuras vecinas. Se caracterizan por un crecimiento lento y una buena diferenciación celular, raramente metastatizan y su transformación maligna es excepcional. A pesar de ello, algunos adenomas tienen comportamientos muy agresivos. ⁽¹⁻⁶⁾

El cuadro clínico puede asociar, síntomas y signos generalmente asociados a la hipersecreción hormonal y al efecto masa debido al tamaño tumoral. La cirugía y/o el tratamiento farmacológico, con agonistas de la dopamina para los prolactinomas, o análogos de la somatostatina para otros AH puede ser suficiente en la mayoría de los casos; sin embargo, un número limitado (20-30 %) pueden ser difíciles de controlar y diferentes estrategias, médicas, quirúrgicas o radioterapia pueden ser necesarias para su control. ⁽⁷⁾

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la etiopatogenia y en el tratamiento de esta patología. Una comprensión más precisa de los mecanismos etiológicos (genéticos), patogénicos y clínicos es necesaria para establecer un adecuado diagnóstico y tratamiento. En este capítulo revisaremos los aspectos más destacados.

Clasificación y Epidemiología

En población adulta es una patología frecuente. En autopsias o en estudios de imagen la prevalencia de AH es alta (14-22%), aunque en muchas ocasiones son silentes (incidentalomas); sin embargo, adenomas hipofisarios relevantes desde el punto de vista clínico se detectan en 1/1100 en la población general. A nivel pediátrico los adenomas hipofisarios son

una patología rara y suponen menos del 3% de los tumores cerebrales y el 3-8% de todos adenomas hipofisarios. ⁽⁶⁾

En función de su diámetro se clasifican en micro o macroadenomas (> o < de 1 cm) o adenomas gigantes cuando superan 3,5-4 cm. Suelen ser de tipo monoclonal y se pueden clasificar también por el tipo de secreción hormonal. El prolactinoma es el más frecuente (50-60% de los casos), le siguen los no funcionantes o silentes (20-30%), el adenoma de células somatotropas (10-25%) y el adenoma de células corticotropas (5-10%). El tirotropinoma representa menos del 1%. Los gonadotropinomas raramente causan síndromes clínicos por hipersecreción y suelen clasificarse entre los no funcionantes, ya que suelen expresar las subunidades beta de la FSH o de la LH o la subunidad alfa común y en raras ocasiones presentan secreción desregulada. A nivel pediátrico, los tumores secretores de ACTH son los predominantes en la infancia temprana, mientras que los prolactinomas o los productores de GH predominan en la adolescencia. ⁽⁶⁾

Patogénesis molecular

La patogénesis de los adenomas hipofisarios es muy compleja. En ella pueden participar una combinación de factores extrínsecos, como factores de crecimiento/hormonas, y de factores intrínsecos, tales como anomalías en las vías de señalización, desregulación del ciclo celular, activación de proto-oncogenes, inactivación de genes supresores y epimutaciones.

1. Alteraciones Genéticas

Los adenomas hipofisarios son generados a partir de alteraciones moleculares en línea somática (propio tumor) o en línea germinal. La mayoría suelen ser casos esporádicos (solo el 5% son familiares). Estudios en modelos animales y en personas afectas (cuadros familiares o esporádicos) están permitiendo

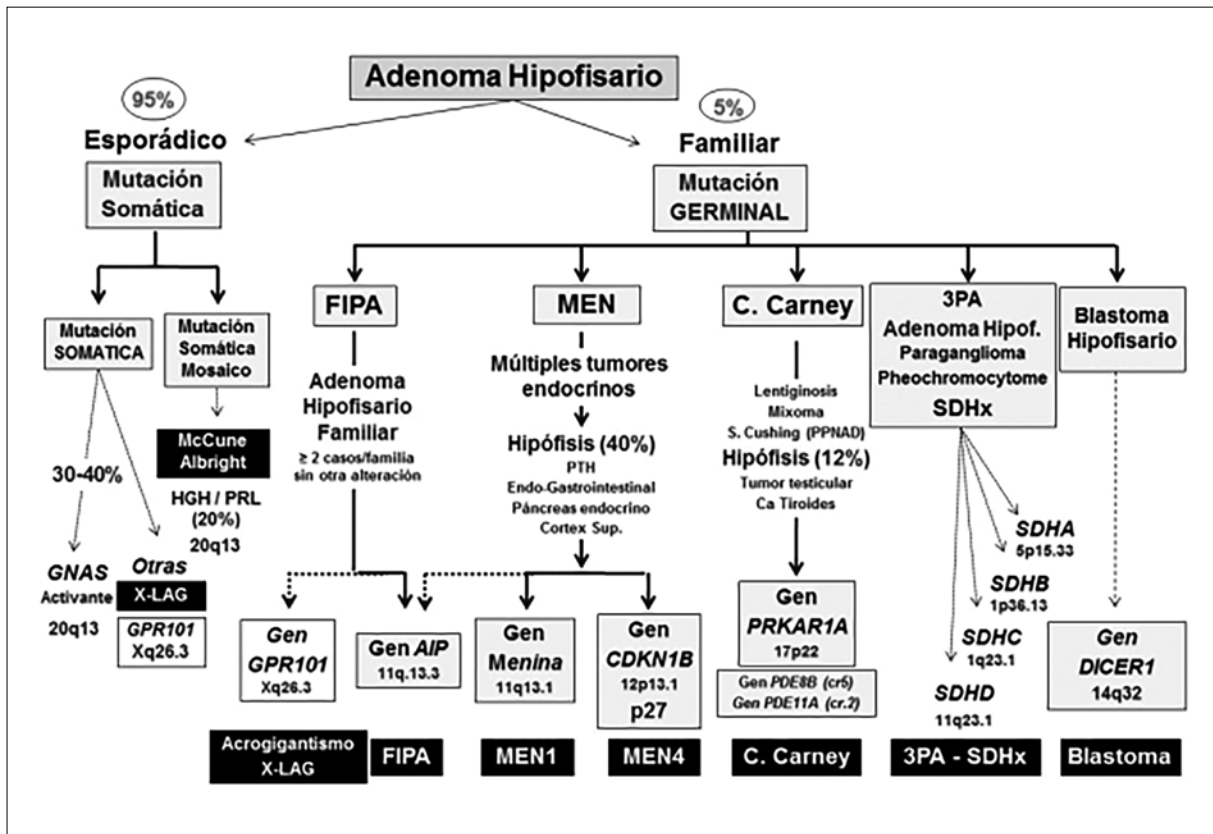


Figura 1. Alteraciones genéticas en los adenomas hipofisarios.

detectar mutaciones genéticas en línea germinal o en el tumor que se asocian con esta enfermedad (genes *GNAS*, *P27/Kip1*, *MEN1*, *PRKAR1A*, *AIP*, etc., ...) (Figura 1) ⁽¹⁻⁶⁾

Adenomas esporádicos (mutación somática) y adenomas en síndromes familiares X-LAG (*X-Linked acrogerantism syndrome*), FIPA (*familial isolated pituitary adenoma*), MEN1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), MEN4 (neoplasia endocrina múltiple tipo 4), 3PA (asociación de adenoma hipofisario, feocromocitoma y paraganglioma), Genes *GPR101*, *GNAS*, *AIP*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *SDHx*, *DICER1*.

En los tumores esporádicos, generalmente no se detectan mutaciones en genes comúnmente alterados en otros tipos tumorales, como *p53*, *RAS* o *BRAF*. Sin embargo, principalmente en algunos casos de adenomas productores de GH (30-40%) y en algunos adenomas no funcionantes o corticotropos, se han observado mutaciones activantes en la subunidad de la proteína Gs (*Gs α*) codificada por el gen *GNAS* en línea somática. Las mutaciones se localizan frecuentemente en los codones 201 y 227, y la proteína resultante (oncogén *gsp*) activa la adenil-ciclasa con la consiguiente la estimulación de las vías de la transducción y secreción celular. Los adenomas con mutación en *GNAS* suelen ser más pequeños y su evolución clínica y la respuesta terapéutica no suele ser diferente a los no mutados. ^(1-5, 8-9)

En el síndrome de McCune-Albright (MAS, OMIM *174800) también se detectan mutaciones activantes postcigóticas en *GNAS*. Este síndrome que incluye la triada clásica de displasia poliostótica, manchas café con leche, y pubertad precoz, además de otras alteraciones endocrinas asociadas a hiperfunción (adenomas hipofisarios productores de GHG y/o PRL en el 10-20% de los casos). Además de las mutaciones en *GNAS*, más raramente se detectan mutaciones en otros genes que codifican para proteínas implicadas en la vía de señalización del AMPc (genes *PRKAA2*, *GRK3*, etc.) o en la señalización del Ca^{2+} ⁽⁹⁾.

Por otra parte, existen diferentes síndromes con herencia autosómico dominante que pueden asociar la presencia de adenomas hipofisarios, además de otros tumores, dentro de la misma familia. El más representativo es la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) (OMIM *131100), de herencia autosómico dominante y baja prevalencia (1/30.000) que asocia tumores endocrinos (entero-pancreáticos, adenomas hipofisarios, tumores adrenales, etc.) y no endocrinos (angiofibromas, collagenomas, lipomas, meningiomas, etc.) ^(1,10-11). Esta enfermedad se manifiesta a una edad media de 40 años, aunque hay tumores que se presentan ya a edades pediátricas. El MEN1 se asocia con mutaciones inactivantes en línea germinal (primera mutación) en el gen *MEN1* (OMIM *613733) en 11q13.1, que codifica para la menina, una proteína nuclear y supresor tumoral, y una segunda mutación

(two hit), en el tejido tumoral. Los prolactinomas son los más frecuentes (60%) seguidos de los secretores de GH⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Mutaciones en *MEN1* en adenomas esporádicos ocurren en menos del 2%⁽⁶⁾.

Existe algunos pacientes con un cuadro clínico de MEN1 (*MEN1-like*) con adenomas hipofisario sin mutación en el gen de la menina, que recientemente se ha asociado a mutaciones en el gen *CDKN1B* (OMIM *610755) en 12p13, asociado a MEN4 (OMIM *600778)^(10,12-14).

Un síndrome diferente lo presentan familias con la asociación 3PA (adenomas hipofisarios, paraganglioma y feocromocitos) con mutaciones en línea germinal en genes que codifican para las subunidades SDHA en 5p15.33 (OMIM *600857), SDHB en 1p36.13 (OMIM *185470), SDHC en 1p23.3 (OMIM *602413), SDHD en 11q23.1 (OMIM *602690), y SDHAF2 en 11q12.2 (OMIM *613019) de la succinato dehidrogenasa⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, o en el gen *VHL* en 3p25.3 (OMIM *608537). En adenomas esporádicos no se han detectado mutaciones en genes *SDHx*.

El Complejo de Carney (OMIM *160980) asocia mixomas, hiperpigmentación cutánea (lentiginosis y nevus azules) y alteraciones endocrinas (síndrome de Cushing ACTH independiente debido a enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) e hiperplasia/adenoma de hipófisis o tumores tiroideos o testiculares. En esta entidad se han detectado mutaciones inactivantes en otro gen supresor tumoral, *PRKAR1A* (OMIM *188830) en 17q24.2 (*locus CNC1*), que codifica para la subunidad 1α reguladora de la proteína quinasa A, en esta entidad. Las alteraciones hipofisarias se acompañan de hipersecreción de GH. También se han asociado al Complejo de Carney alteraciones en *PRKAR1A* (*locus CNC2*) en 2p16, y alteraciones en los genes *PRKACA* (cromosoma 19) y *PRKACB* (cromosoma 1)⁽¹⁷⁻²¹⁾.

Entre otras raras situaciones que asocian exceso de GH y gigantismo está la neurofibromatosis tipo 1, caracterizada por tumores múltiples, manchas café con leche y neurofibromas y relacionada con mutaciones en el gen *NF1* en 17q11.2 (OMIM *613113) o algunos polimorfismos en *SOC2* (*suppressor of cytokine signaling 2*) (OMIM *605117)⁽⁶⁾.

Es importante en todos estos cuadros sindrómicos que asocian diferentes tipos de tumores y con una causa genética definida (MEN1, MEN4, Complejo de Carney, McCune-Albright, etc) llegar a un diagnóstico genético causal y realizar seguimiento clínico de los pacientes después de la aparición del primer tumor con el objetivo de detectar de forma precoz otros tumores.

Existen casos raros de familias con adenomas hipofisarios exclusivos (al menos dos casos de adenoma hipofisario en la misma familia sin otros tipos tumorales) o síndrome FIPA (OMIM *102200) (del inglés *fa-*

miliar isolated pituitary adenoma). Los AH en familias FIPA pueden ser clínicamente muy 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.

El origen causal de la mayoría de las familias FIPA es desconocido, pero en el 20% de los casos se han identificado mutaciones en el gen *AIP* (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*) (OMIM *605555) en 11q13.2, próximo al gen de la menina; esta alteración se trasmite con herencia autosómica dominante, aunque con penetrancia menor del 30%⁽²²⁻²⁶⁾. La proteína AIP es un supresor tumoral que actúa en la retención citoplasmática de la forma latente del receptor de aril-hidrocarbonado (AHR) y evita la proliferación celular.

Existe un fenotipo diferente entre los FIPA *AIP+* (más jóvenes, varones, productores de GH/PRL, más agresivos, más grandes e invasores, con peor respuesta a análogos de somatostatina y con peor pronóstico) con respecto a los FIPA *AIP-* (productores de PRL, no funcionantes o raramente enfermedad de Cushing).^(2, 5, 22-24, 26) Las mutaciones en *AIP* pueden aparecer además en algunos casos de AH esporádicos de presentación precoz (17% en <30 años).

Recientemente, se ha definido un cuadro de gigantismo, de comienzo muy precoz (con diagnóstico a partir del primer año de vida) asociado a microduplicaciones de la región Xq26.3 (*X-LAG* o *X-linked acrogigantism syndrome*) (OMIM*300942). Esta región incluye el gen *GPR101* (OMIM*300393), que codifica para un receptor huérfano acoplado a proteína G, que se ha visto sobreexpresado en adenomas hipofisarios. Las mutaciones activantes (microduplicaciones de Xp26.6 o mutaciones puntuales en *GPR101*) en estos pacientes se han visto tanto en línea germinal como en línea somática⁽²⁷⁻³²⁾. Clínicamente se comportan como niños con crecimiento adecuado al nacimiento (posiblemente debido a que el crecimiento intraútero está principalmente mediado por IGF2), que desarrollan un gigantismo en los dos primeros años de vida. Patológicamente se trata de adenomas (a menudo macroadenomas) y/o hiperplasia con producción exagerada de GH y a menudo de PRL, con unos niveles discretamente elevados de GHRH, lo que implicaría desregulación no solo hipofisaria sino también a nivel de la GHRH hipotalámica⁽²⁸⁻³¹⁾. Recientemente, se ha visto que pacientes con mutaciones en *X-LAG*, expresaban grandes cantidades de la proteína IGSF1, y algunas variantes de este gen (OMIM *300137) en Xq26.1 podría actuar de forma sinérgica a *X-LAG* para el desarrollo de tumor⁽³³⁾.

Actualmente no está justificado un screening genético generalizado. El mayor interés de realizar un cribado de mutaciones del gen *AIP* o en *X-LAG*, así como cuadros sindrómicos (MEN1, MEN4, Complejo

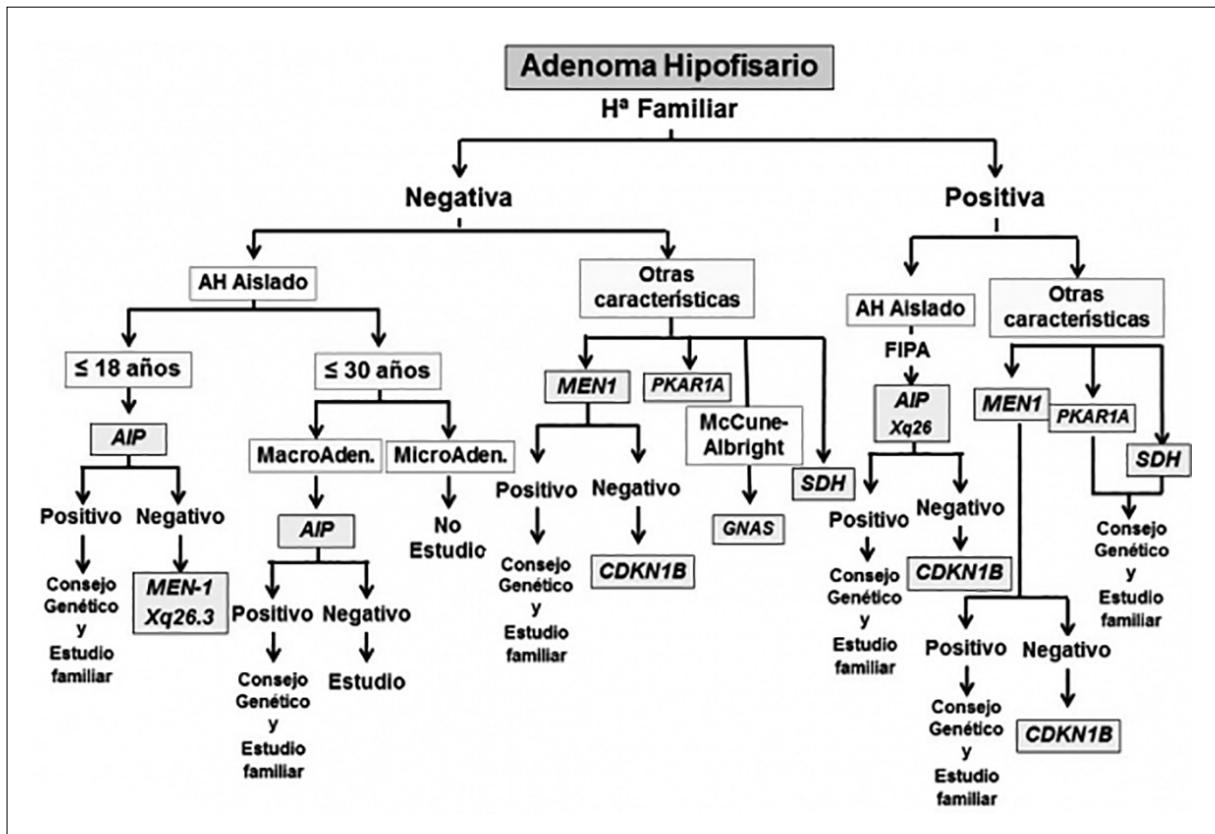


Figura 1. Actitud de estudio genético en los adenomas hipofisarios.

de Carney, etc), es la posibilidad de detectar casos de evolución más agresiva o de mala respuesta terapéutica. En la **Figura 1 y Figura 2** se plantean las posibilidades de alteraciones genéticas y la actitud de diagnóstico molecular. ^(1, 6, 25)

(1,6). X-LAG (*X-Linked acrogigantism syndrome*), FIPA (*familial isolated pituitary adenoma*), MEN1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), MEN4 (neoplasia endocrina múltiple tipo 4), Genes *GPR101*, *GNAS*, *AIP*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *SDH*.

Otras alteraciones más raras, como microduplicaciones de la región 17p13.3, que incluye el gen *CRK*, se ha asociado a hipercrecimiento, pubertad precoz central e hiperplasia de hipófisis. ⁽³⁴⁾. También mutaciones en gen *DICER1* (OMIM*606241) en 14q32.13 se han asociado a bocio multinodular (OMIM*138800), blastoma pleuropulmonar (OMIM*601200), rhabdomyosarcoma (OMIM*180295) y en ocasiones blastomas hipofisarios ⁽³⁵⁻³⁶⁾. Otras mutaciones en genes supresores *TP53*, *RB1* o en oncogenes como *HRAS* o *MYC* son raras y se ven más a menudo en tumores muy agresivos (carcinomas hipofisarios).

2. Alteraciones epigenéticas

En los AH numerosos genes tienen una alteración en su expresión en el tejido tumoral, aunque no se sabe si son el inicio de la tumorigénesis o son conse-

cuencia. Así, los genes *CDKN2A* (p16), *FGFR2*, *RB1*, *MEG3*, etc, ... se han visto silenciados en algunos adenomas esporádicos asociados a cambios en la metilación. También, distintos microARNs (miARNs) se han asociado con el normal funcionamiento de la hipófisis, bien con su diferenciación (miR26b) o con la secreción (miR-375, miR-449, etc, ..). Recientemente se ha observado expresión anormal de microARNs y ésta se ha asociado a diferentes tipos de tumores hipofisarios, a características clínicas, o a diferentes respuestas a terapia. Así, miR-15a y miR16-1, están disminuidos en adenomas productores de HGH o PRL y la expresión de esos miARNs se asocia inversamente con el tamaño de tumor ⁽³⁷⁾.

Son necesarios estudios más amplios para determinar el papel de los miARNs, sus dianas, su posible utilización como marcadores diagnósticos o de respuesta terapéutica. En el ámbito clínico, algunas de estas alteraciones pueden tener implicaciones pronósticas y discriminar aquellos tumores con comportamiento más agresivo e incluso pueden proporcionarnos nuevas estrategias en el tratamiento médico de los adenomas.

Diagnóstico y Control

Dada la baja frecuencia de los adenomas hipofisarios en la infancia, los pacientes afectos deben ser controlados en unidades de referencia, en estrecha colabo-

Tabla 1. Marcadores clínicos y moleculares predictores de agresividad en adenomas hipofisarios (A y B) y marcadores moleculares de falta de respuesta al tratamiento farmacológico (C).

1.A.- Clínico
<ul style="list-style-type: none"> • Edad: (+ joven + agresivo) • Sexo: Varones son más agresivos (prolactinoma) • Tamaño: > tamaño peor evolución • Tipo de producción hormonal: los corticotropinomas son como conjunto los más agresivos • Características radiológicas: la evidencia de invasión en las pruebas de imagen, especialmente cuando afectan a los senos cavernosos son criterios de irresecabilidad y consecuentemente de peor evolución. • Asociación con síndromes genéticos como MEN1 o en el contexto de adenomas familiares (FIPA), especialmente si están asociados a mutaciones en <i>A/P</i>, se acompañan de peor pronóstico, mayor tamaño y a menudo peor respuesta a los fármacos.
1.B.- Molecular (expresión proteica en el tumor)
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de Ki-67 • Aumento de p53 • Aumento de PTTG • Disminución de E-cadherina • Disminución de p27 • Disminución de MGMT
1.C.- Marcador molecular de falta de respuesta a tratamiento farmacológico
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de SSTR2 • SSTR2/SSTR5 < 1,3 • SSTR5TMD4+ (variante truncada de SSTR5) • Disminución de D2 • Disminución de ZAC1 • Disminución de E-cadherina • Mutación en <i>A/P</i>

ración con facultativos de otras especialidades (endocrinología, radiología, neurocirugía, genética clínica, etc.). La sospecha diagnóstica de los adenomas hipofisarios se debe basar en la presencia de síntomas y/o signos derivados de la hipersecreción hormonal o de alteraciones en el sistema nervioso central. Para la confirmación diagnóstica nos basamos en los resultados de las pruebas basales o dinámicas hormonales, de las pruebas de imagen cerebral de alta resolución (especialmente la resonancia magnética) y la campimetría visual. El objetivo terapéutico persigue normalizar los niveles hormonales y disminuir el tamaño del adenoma, o hacerlo desaparecer.

La cirugía transesfenoidal endoscópica es en muchos casos la línea de actuación. Los resultados de la misma y su eficacia terapéutica están en relación directa con la experiencia del cirujano, el tamaño del tumor y el grado extensión. Las complicaciones de la cirugía incluyen la fístula de líquido cefalorraquídeo, la meningitis, la hemorragia o la diabetes insípida transitoria.

El tratamiento médico ha evolucionado de forma considerable en los últimos años mostrando su eficacia como primera o segunda intención, en función del tipo de adenoma. Disponemos de agonistas de la dopamina, análogos de somatostatina (SST) y antagonistas del receptor de la GH para el exceso de GH y/o de otras hipersecreciones hormonales, así como

de inhibidores de la síntesis de cortisol para la enfermedad de Cushing. ^(2,4,6,38-44)

Los agonistas de la dopamina (cabergolina), actúan sobre el receptor D2, que es un receptor acoplado a proteína G y se expresa en las células productoras de GH y PRL, produciendo una inhibición de la síntesis hormonal y de la proliferación celular a través de las vías MAPK, ERK1 y ERK2 y las células lactotropas. Son el tratamiento de 1ª elección para los prolactinomas y el de segunda intención para adenomas productores de GH ⁽³⁸⁾.

Los análogos de la SST, con una vida media más larga que la propia somatostatina, suprimen la secreción de GH inhibiendo el sistema adenilciclase a través de su unión a diferentes receptores de SST (SSTR) ^(39-42,45). Existen 5 receptores (SSTR1,2,3,4,5) y su unión al ligando consigue una disminución de la secreción hormonal, así como disminución de la proliferación celular e inhibición del ciclo celular, la angiogénesis y un aumento de la apoptosis. Se utilizan diferentes análogos. El octeótrido LAR (intramuscular) o lanreótido en autogel (subcutáneo profundo) se administran cada 4 semanas y actúan fundamentalmente sobre los receptores SSTR2. Otros análogos como el pasireótido LAR, son más eficaces que los previos ya que actúa sobre varios receptores (SSTR1,2,3 y 5), aunque puede acompañarse de hiperglucemia ^(39-43,45).

Otra opción terapéutica farmacológica es el empleo de antagonistas del receptor de GH, como el pegvisomant; esta molécula compite con la GH por su receptor, tiene efecto sobre la IGF1, y no tiene el problema de la hiperglucemia, aunque si es importante el control de la función hepática.

Existen algunos marcadores moleculares que pueden predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Así, adenomas con mutaciones somáticas en gen *GNAS* responden mejor a análogos de SST; sin embargo, tumores con mutación en *AIP*, o con disminución de receptores *SSTR2*, o un índice *SSTR2/SSTR5* < 1,3 o variantes truncada de *SSTR5* (*SSTR5TMD4+*) etc, son factores de mal pronóstico (**Tabla 1**). Por otra parte, en adenomas productores de ACTH, el control del hipercortisolismo puede conseguirse con fármacos que inhiban su síntesis o su función⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Cuando la cirugía no está indicada o hay recidivas o malas respuestas a fármacos, la radioterapia sobre la hipófisis puede ser una opción terapéutica eficaz en los adenomas hipofisarios, pero puede tener efectos tóxicos por proximidad, y no se debe de utilizar cuando el tumor está cerca del quiasma.⁽⁵⁰⁾

Prolactinomas

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes y aparecen en la infancia tardía o en la adolescencia. En menores de 12 años son más frecuentes los adenomas corticotropos. Suelen ser esporádicos y raramente familiares. Se caracterizan por una secreción aumentada de prolactina (PRL), que en algunos casos se cosegrega con GH. Las manifestaciones clínicas dependerán de la edad del paciente, del sexo y del tamaño tumoral; pueden manifestarse con clínica por ocupación de espacio o derivada de la hipersecreción hormonal (alteraciones menstruales, anovulación, amenorrea, galactorrea, alteraciones de la libido, etc..). El diagnóstico se complementa con imagen y con una campimetría si el tumor es grande.

Estos tumores expresan receptores D2 de la dopamina, por lo que suelen responder bien a agonistas de la dopamina (cabergolina), que inhiben la secreción de PRL⁽³⁸⁾. Existen algunos casos de resistencia a estas terapias asociadas a una disminución a receptores D2. En estos casos, debido a que expresan receptores a la somatostatina del tipo *SSTR1* y *SSTR5* (y escasos receptores *SSTR2*) pueden responder a pasireótido y potencialmente se podrían utilizar agonistas quiméricos por su doble expresión D2 y *SSTR5*^(39-42,45).

La cirugía sería una alternativa al tratamiento farmacológico si está contraindicado (por ejemplo, en el embarazo) o si éste falla. La radioterapia sería la última opción.

Somatotropinomas

Los somatotropinomas son adenomas secretores de GH, aunque a veces pueden también secretar PRL (el 20-30%). El 70% son macroadenomas y se diagnostican a cualquier edad. A menudo, especialmente en casos pediátricos o familiares, se asocian con mutaciones en gen *AIP*, o en *X-LAG* en Xq26.3 (y mutaciones en *GPR101*) de comienzo muy precoz (antes de los 2 años)^(4,6,27,29) y en algún caso asociados a *MEN1* o *MEN4* o al síndrome McCune-Albright^(13,51-52). Los tumores *AIP+* suelen ser más grandes, de diagnóstico más temprano y más frecuente en varones y más agresivos.

Se caracterizan por un fenotipo derivado del aumento de GH (gigantismo en edad pediátrica), así como por manifestaciones locales en el caso de los macroadenomas. El diagnóstico se basa en niveles elevados de GH y de IGF1, con una falta de descenso de GH tras una sobrecarga oral de glucosa. La resonancia magnética es la técnica de elección para localizarlo.

Los objetivos terapéuticos, además de la reducción de la masa tumoral y descompresión del quiasma, son la disminución de los síntomas por exceso GH, y sus comorbilidades (diabetes mellitus). La cirugía transesfenoidal endoscópica es el tratamiento de elección, con una eficacia terapéutica del 50%. El tratamiento farmacológico se basa en el uso de análogos de SST, agonistas dopaminérgicos y antagonistas periféricos de la GH^(4,6,44,53-54).

El octeótrido LAR o el lanreótido autogel son los fármacos de primera intención, ya que generalmente los tumores expresan *SSTR2* y *SSTR5*^(40-41,43,45). Si estos fármacos no son eficaces, el pasireótido LAR es una segunda opción con más amplitud de acción sobre receptores *SSTRs*, aunque puede acompañarse de hiperglucemia⁽³⁹⁻⁴³⁾. La expresión de algunos tumores de receptores D2, les hace sensibles a análogos de dopamina (cabergolina) o incluso podría ser útil la combinación de ambos al expresar receptores D2 y *SSTR2*⁽³⁸⁾. Recientemente se han diseñado análogos quiméricos como la Dopastatina con estudios en marcha. Otra opción terapéutica es el empleo de antagonistas del receptor de GH, como el pegvisomant. Datos recientes plantean la utilización de análogos de somatostatina y de pegvisomant o agonistas de la dopamina y pegvisomant^(38,43,53). Como se comentaba anteriormente, existen algunos marcadores moleculares que pueden predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. En esos casos la radioterapia sería otra posibilidad eficaz⁽³⁹⁻⁴³⁾.

La cirugía de los pacientes que presentan hipersecreción de GH en el contexto del Síndrome de McCune-Albright es compleja por las propias lesiones óseas del síndrome y sus resultados limitados, al igual que la respuesta a análogos de SST. Parece que la respuesta a pegvisomant es más adecuada⁽⁵¹⁻⁵²⁾. En estos

casos, la radioterapia es la última opción, debido a riesgo de sarcoma óseo.

Los niños con hipersecreción de GH y mutaciones en *X-LAG* (microduplicaciones y mutaciones *GPR101*), responden mal a análogos de SST y a radioterapia, y tras la cirugía, aquellos no controlados pueden responder a pegvisomant. Por otro lado, estudios *in vitro* muestran control de la secreción de GH y prolactina utilizando antagonistas del receptor de la GHRH lo que abre una vía más eficaz de tratamiento de este síndrome.

Corticotropinomas

Los adenomas productores de ACTH son los más frecuentes en la edad pediátrica y son más prevalentes en varones. Suelen ser microadenomas (solo el 10% supera 1cm) y raramente se asocian a mutaciones en *AIP*. Se asocian con un cuadro clínico de enfermedad de Cushing caracterizado por hipercortisolismo. El diagnóstico con imagen no siempre es eficaz dada la frecuencia de microadenomas, por lo que puede estar indicada la cateterización de senos petrosos.

El tratamiento de elección es el quirúrgico (cirugía transesfenoidal), con el que se consigue una remisión entre el 65 y el 90% en función del tamaño del tumor y la experiencia del equipo sanitario, dado que en niños pequeños puede ser dificultoso. La radioterapia es de segunda intención tras la recidiva o no control, medida con los niveles de cortisol nocturno plasmático o salivar⁽⁵⁰⁾. El fallo de la cirugía y la no indicación de la radioterapia o su fracaso podría abocar en una suprarrenalectomía bilateral para frenar el hipercortisolismo⁽⁴⁹⁾. En esos casos hay que controlar la posibilidad de un síndrome de Nelson.

Con respecto al tratamiento farmacológico se puede actuar a varios niveles, hipofisario, suprarrenal y tisular, pudiendo tener que actuar con combinación de fármacos para normalizar la situación^(44,46-49,55-59). A nivel hipofisario, el octeótrido y el lanreótido son poco eficaces, ya que estos tumores a menudo expresan pocos receptores SSTR2; sin embargo, la expresión de receptores D2 y SSTR5 hacen que se puedan beneficiar del uso de agonistas de la dopamina (cabergolina), o de pasireótido o potencialmente podían ser eficaces los agonistas quiméricos que tienen efecto sobre los dos receptores⁽³⁹⁻⁴²⁾. De todas formas, el uso de pasireótido en niños con enfermedad de Cushing puede frenar el crecimiento⁽⁴⁷⁾. Otros fármacos, como el ácido retinoico se ha mostrado eficaz en disminuir la secreción de ACTH y la síntesis de cortisol⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. A nivel suprarrenal el ketoconazol o la metopirona, por sus efectos en diferentes sistemas enzimáticos en la síntesis del cortisol se han mostrado eficaces en el control de hipercortisolismo. 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. Otros

fármacos como el mitotano, el etomidato y al mifepristona, que actúan a diferentes niveles en la síntesis y en el efecto del cortisol, podrían ser eficaces. Todas estas posibilidades pueden utilizarse combinadas y el pasireótido, la cabergolina y el ketoconazol se utilizan de forma combinada con un efecto considerable⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. En cualquier caso el tratamiento farmacológico no tiene el efecto curativo al que se aspira con la cirugía, la radioterapia o la suprarrenalectomía bilateral⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾.

Tumores no funcionantes

Aunque la definición de adenoma no funcionante es una definición clínica por ausencia de síntomas o signos asociados a hipersecreción hormonal, la mayoría secretan gonadotropinas o alguna de sus subunidades. Suponen el 14-20% de todos los adenomas clínicamente relevantes, aunque en edad pediátrica son raros. El incremento en la utilización de estudios de imagen hace que se detecten más que en años previos.

Se clasifican como adenomas gonadotropos, adenomas silentes (capaces de sintetizar pero no secretar hormonas hipofisarias (la mayor parte sintetizan corticotropina)), o adenomas de células nulas, que no producen ni secretan hormona. Como en los somatotropinomas, el 10% presentan en el tumor mutaciones en *GNAS*. Clínicamente se caracterizan por el efecto masa sobre los tejidos circundantes (compresión de quiasma óptico o desviación del tallo hipofisario) y el 50% se pueden acompañar de hipopituitarismo. El diagnóstico definitivo se basa en la imagen (resonancia). El tratamiento, si son microadenomas, es conservador con seguimiento. Con clínica compresiva la indicación es la cirugía transesfenoidal, con riesgo de recidiva si hay restos tumorales. La radioterapia solo está indicada en una evolución tórpida. Los tumores expresan receptores de SST y de dopamina, pero la respuesta a análogos de dopamina o de SST es limitado⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

Tirotropinomas

Son muy raros y presentan clínica de hipertiroidismo. Suelen ser macroadenomas. La cirugía es el tratamiento de elección, pero pueden responder a análogos de SST o de dopamina al expresar SSTR2 y D2⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

De todos los adenomas hipofisarios existen algunos muy agresivos, con mala respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas, cirugía, tratamiento médico o radioterapia⁽⁷⁾. Es importante la definición de nuevos y eficaces marcadores de agresividad, que en este momento no están totalmente claros. Parece que los *AIP* positivos, son más agresivos y se diagnostican más temprano. Con respecto al tratamiento, además de la cirugía y la radioterapia⁽⁵⁰⁾, y a los actuales análogos de somatostatina o dopamina, están surgiendo nuevos fármacos como la temozolomida, los inhibido-

res de mTOR (everolimus), los inhibidores de factores de crecimiento como el bevacizumab (inhibidor de VEGF), el seliciclib (inhibidores de CDK), los análogos de somatostatina marcados con isótopos radioactivos, etc, que pueden ser útiles en un futuro.

En resumen, los adenomas hipofisarios en la infancia son cuadros clínicos raros, que requieren un abordaje multidisciplinar y muy especializado. Algunos cuadros tienen una base genética conocida y su estudio está permitiendo definir la estrategia terapéutica más adecuada. Por otra parte, en los últimos años, la evolución de las técnicas quirúrgicas y la disponibilidad de nuevos fármacos esta permitiendo mejorar los resultados de morbilidad/mortalidad.

Referencias Bibliográficas

- Gadella MR, Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Genetic of Pituitary Adenomas. En: Constantine A. Stratakis. Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics. Basel (Switzerland). S.Karger AG. 2013. ISBN: 978-3-31802330-5. Pp. 111-140
- Stratakis CA. A giant? Think of genetics: growth hormone-producing adenomas in the young are almost always the result of genetic defects. *Endocrine* 2015; 50(2):272-5. <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0645-3>
- Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(3):461-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010>.
- Lodish MB, Trivellin G, Stratakis CA. Pituitary gigantism: update on molecular biology and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016; 23(1):72-80. <https://dx.doi.org/10.1097>
- Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 30-31:37-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2016.08.002>
- Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81(3):145-55. <https://dx.doi.org/10.1159/000357673>.
- Aller J; Campderá M; Palacios N; Estrada J. Manejo de los tumores hipofisarios agresivos. En: José Manuel Gómez Sáez. Actualización en Neuroendocrinología. Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp. 171-198.
- Freda PU, Chung WK, Matsuoka N, Walsh JE, Kanibir MN, Kleinman G, Wang Y, Bruce JN, Post KD. Analysis of GNAS mutations in 60 growth hormone secreting pituitary tumors: correlation with clinical and pathological characteristics and surgical outcome based on highly sensitive GH and IGF-I criteria for remission. *Pituitary.* 2007;10(3):275-82.
- Ronchi CL, Peverelli E, Herterich S, Weigand I, Mantovani G, Schwarzmayer T, Sbierra S, Allolio B, Honegger J, Appenzeller S, Lania AG, Reincke M, Calebiro D, Spada A, Buchfelder M, Flitsch J, Strom TM, Fassnacht M. Landscape of somatic mutations in sporadic GH-secreting pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(3):363-72. <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-1064>
- Belar O, De La Hoz C, Pérez-Nanclares G, Castaño L, Gaztambide S; Spanish MEN1 Group. Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76(5):719-24. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04269.x>
- Agarwal SK. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. En: Constantine A. Stratakis. Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics. Basel (Switzerland). S.Karger AG. 2013. ISBN: 978-3-31802330-5. Pp. 1-15
- Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 ; 94(5):1826-34. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2083>.
- Sambugaro S, Di Ruvo M, Ambrosio MR, Pellegata NS, Bellio M, Guerra A, Buratto M, Foschini MP, Tagliati F, degli Uberti E, Zatelli MC. Early onset acromegaly associated with a novel deletion in CDKN1B 5'UTR region. *Endocrine.* 2015; 49(1):58-64. <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0540-y>
- Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. En: Constantine A. Stratakis. Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics. Basel (Switzerland). S.Karger AG. 2013. ISBN: 978-3-31802330-5. Pp. 63-78
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, Mastroyannis SA, Mastorakos P, Wassif CA, Raygada M, Rentia N, Dye L, Coughnoux A, Koziol D, Sierra Mde L, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Malchoff C, Moline J, Eng C, Maher LJ 3rd, Pacak K, Lodish M, Stratakis CA. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5):E710-9. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4297>.
- Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, Xekouki P, Moran L, Kumar A, Wassif C, Fersht N, Baldeweg SE, Morris D, Lightman S, Agha A, Rees A, Grieve J, Powell M, Boguszewski CL, Dutta P, Thakker RV, Srirangalingam U, Thompson CJ, Druce M, Higham C, Davis J, Eeles R, Stevenson M,

- O'Sullivan B, Tanriere P, Skordilis K, Gabrovskaja P, Barlier A, Webb SM, Aulinas A, Drake WM, Bevan JS, Preda C, Dalantaeva N, Ribeiro-Oliveira A Jr, Garcia IT, Yordanova G, Iotova V, Evanson J, Grossman AB, Trouillas J, Ellard S, Stratakis CA, Maher ER, Roncaroli F, Korbonits M. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3):E531-41. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3399>.
17. Stratakis CA. Carney complex: A familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17(3):367-371.
18. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(4):M85-97. <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0209>
19. Salpea P, Horvath A, London E, Faucez FR, Vetro A, Levy I, Gourgari E, Dauber A, Holm IA, Morrison PJ, Keil MF, Lyssikatos C, Smith ED, Sanidad MA, Kelly JC, Dai Z, Mowrey P, Forlino A, Zuffardi O, Stratakis CA. Deletions of the PRKAR1A locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ; 99(1):E183-8. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3159>
20. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 386(1-2):85-91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.022>
21. Espiard S, Bertherat J. Carney Complex. En: Constantine A. Stratakis. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics.* Basel (Switzerland). S.Karger AG. 2013. ISBN: 978-3-31802330-5. Pp. 50-62.
22. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Raappana A, Cazabat L, De Menis E, Montañana CF, Raverot G, Weil RJ, Sane T, Maiter D, Neggers S, Yaneva M, Tabarin A, Verrua E, Eloranta E, Murat A, Vierimaa O, Salmela PI, Emy P, Toledo RA, Sabaté MI, Villa C, Popelier M, Salvatori R, Jennings J, Longás AF, Labarta Aizpún JI, Georgitsi M, Paschke R, Ronchi C, Valimaki M, Saloranta C, De Herder W, Cozzi R, Guitelman M, Magri F, Lagonigro MS, Halaby G, Corman V, Hagelstein MT, Vanbellingen JF, Barra GB, Gimenez-Roqueplo AP, Cameron FJ, Borson-Chazot F, Holdaway I, Toledo SP, Stalla GK, Spada A, Zacharieva S, Bertherat J, Brue T, Bours V, Chanson P, Aaltonen LA, Beckers A. 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(11):E373-83. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2556>.
23. Hernández-Ramírez LC, Gabrovskaja P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, Ferrau F, Evanson J, Ellard S, Grossman AB, Roncaroli F, Gadelha MR, Korbonits M; International FIPA Consortium. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9):E1242-54
24. Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44(1):19-25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.002>
25. Puig M, Fajardo C. Síndromes FIPA y significado clínico de las mutaciones del gen AIP. En: José Manuel Gómez Sáez. *Actualización en Neuroendocrinología.* Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp. 109-119
26. Cansu GB, Taşkıran B, Trivellin G, Faucez FR, Stratakis CA. A novel truncating AIP mutation, p.W279*, in a familial isolated pituitary adenoma (FIPA) kindred. *Hormones (Athens).* 2016; 15(3):441-444. <https://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1686>.
27. Trivellin G, Daly AF, Faucez FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, Scherthaner-Reiter MH, Szarek E, Leal LF, Caberg JH, Castermans E, Villa C, Dimopoulos A, Chittiboina P, Xekouki P, Shah N, Metzger D, Lysy PA, Ferrante E, Strebkova N, Mazerkina N, Zatelli MC, Lodish M, Horvath A, de Alexandre RB, Manning AD, Levy I, Keil MF, Sierra Mde L, Palmeira L, Coppieters W, Georges M, Naves LA, Jamar M, Bours V, Wu TJ, Choong CS, Bertherat J, Chanson P, Kamenický P, Farrell WE, Barlier A, Quezado M, Bjelobaba I, Stojilkovic SS, Wess J, Costanzi S, Liu P, Lupski JR, Beckers A, Stratakis CA. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 2014; 371(25):2363-74. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408028>
28. Rodd C, Millette M, Iacovazzo D, Stiles CE, Barry S, Evanson J, Albrecht S, Caswell R, Bunce B, Jose S, Trouillas J, Roncaroli F, Sampson J, Ellard S, Korbonits M. Somatic GPR101 Duplication Causing X-Linked Acrogigantism (XLAG)-Diagnosis and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(5):1927-30. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-4366>.
29. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucez FR, Yuan B, Choong CS, Caberg JH, Verrua E, Naves LA, Cheetham TD, Young J, Lysy PA, Petrossians P, Cotterill A, Shah NS, Metzger D, Castermans E, Ambrosio MR, Villa C, Strebkova N, Mazerkina N, Gaillard S, Barra GB, Casulari LA, Neggers SJ, Salvatori R, Jaffrain-Rea ML, Zacharin M, Santamaria BL, Zacharieva S, Lim EM, Mantovani G, Zatelli MC, Collins MT, Bonneville JF, Quezado M, Chittiboina P, Oldfield EH, Bours V, Liu P, W de Herder W, Pellegata N, Lupski JR, Daly AF, Stratakis CA. X-linked acro-

- gigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(3):353-67. <https://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0038>.
30. Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH, Raverot V, Castermans E, Marbaix E, Maiter D, Brunelle C, Trivellin G, Stratakis CA, Bours V, Raftopoulos C, Beauloye V, Barlier A, Beckers A. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(3):161-70. <https://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0478>.
31. Iacovazzo D, Korbonits M. Gigantism: X-linked acrogigantism and GPR101 mutations. *Growth Horm IGF Res*. 2016; 30-31:64-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2016.09.007>.
32. Kamenický P, Bouligand J, Chanson P. Gigantism, acromegaly, and GPR101 mutations. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1264. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1500340#SA1>
33. Faucz FR, Horvath AD, Azevedo MF, Levy I, Bak B, Wang Y, Xekouki P, Szarek E, Gourgari E, Manning AD, de Alexandre RB, Saloustros E, Trivellin G, Lodish M, Hofman P, Anderson YC, Holdaway I, Oldfield E, Chittiboina P, Nesterova M, Biermasz NR, Wit JM, Bernard DJ, Stratakis CA. Is IGSF1 involved in human pituitary tumor formation?. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(1):47-54. <https://dx.doi.org/10.1530/ERC-14-0465>.
34. Henry RK, Astbury C, Stratakis CA, Hickey SE. 17p13.3 microduplication including CRK leads to overgrowth and elevated growth factors: A case report. *Eur J Med Genet*. 2016; 59(10):512-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.006>.
35. Scheithauer BW, Horvath E, Abel TW, Robital Y, Park SH, Osamura RY, Deal C, Lloyd RV, Kovacs K. Pituitary blastoma: a unique embryonal tumor. *Pituitary*. 2012; 15(3):365-73. <https://dx.doi.org/10.1007/s11102-011-0328-x>.
36. de Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, Srivastava A, Weber E, Bouron-Dal Soglio D, Hamel N, Choi JH, Park SH, Deal CL, Kelsey MM, Dishop MK, Esbenshade A, Kuttesch JF, Jacques TS, Perry A, Leichter H, Maeder P, Brundler MA, Warner J, Neal J, Zacharin M, Korbonits M, Cole T, Traunecker H, McLean TW, Rotondo F, Lepage P, Albrecht S, Horvath E, Kovacs K, Priest JR, Foulkes WD. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(1):111-22. <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-014-1285-z>.
37. Gentilin E, Degli Uberti E, Zatelli MC. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(5):629-639. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2016.10.002>.
38. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017; 20(1):121-128. <https://dx.doi.org/10.1007/s11102-016-0782-6>.
39. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Alband N, Fowkes RC, Tahir A, Igreja SC, Chapple JP, Jordan S, Lupp A, Schulz S, Ansoorge O, Karavitaki N, Carlsen E, Wass JA, Grossman AB, Korbonits M. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. *Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):E1411-20. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1111>.
40. Eigler T, Ben-Shlomo A, Zhou C, Khalafi R, Ren SG, Melmed S. Constitutive somatostatin receptor subtype-3 signaling suppresses growth hormone synthesis. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(4):554-64. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1327>.
41. Eigler T, Ben-Shlomo A. Somatostatin system: molecular mechanisms regulating anterior pituitary hormones. *J Mol Endocrinol*. 2014;53(1):R1-19. <https://dx.doi.org/10.1530/JME-14-0034>
42. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014; 52(3):R223-40. <https://dx.doi.org/10.1530/JME-14-0011>.
43. Ben-Shlomo A, Liu NA, Melmed S. Somatostatin and dopamine receptor regulation of pituitary somatotroph adenomas. *Pituitary*. 2017; 20(1):93-99. <https://dx.doi.org/10.1007/s11102-016-0778-2>.
44. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017 7;317(5):516-524. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19699>.
45. Luque MR; Gahete M; Ibañez A; Castaño JP. Receptores de somatostatina en tumores hipofisarios. En: José Manuel Gómez Sáez. Actualización en Neuroendocrinología. Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp. 37-53.
46. Lau D, Rutledge C, Aghi MK. Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. *Neurosurg Focus*. 2015; 38(2):E11. <https://dx.doi.org/10.3171/2014.10>.
47. Juszczak A, Ertorer ME, Grossman A. The therapy of Cushing's disease in adults and children: an update. *Horm Metab Res*. 2013; 45(2):109-17. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1330009>.
48. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*. 2016; 9(1):12-18.
49. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, Castinetti F. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism?. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(2):R131-42. <https://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0541>.

50. Magallón R. Papel actual de la radioterapia en los adenomas de hipófisis. En: José Manuel Gómez Sáez. Actualización en Neuroendocrinología. Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp. 199-214
51. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):1955-69. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3826>.
52. Yao Y, Liu Y, Wang L, Deng K, Yang H, Lu L, Feng F, Xing B, You H, Jin Z, Wang R, Pan H, Chen S, Zhu H. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(3):295-303. <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0715>.
53. Bernabéu I; Ramos-Leví AM; Marazuela M. Farmacogenómica de la acromegalia. En: José Manuel Gómez Sáez. Actualización en Neuroendocrinología. Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp.135-154.
54. Mercado M. Tratamiento de la acromegalia: presente y futuro. En: José Manuel Gómez Sáez. Actualización en Neuroendocrinología. Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp. 121-134.
55. Salvador J. Manejo de la enfermedad de Cushing persistente tras cirugía. En: José Manuel Gómez Sáez. Actualización en Neuroendocrinología. Barcelona (España) Elsevier España, S.L. 2015. ISBN: 978-84-9022-538-7. pp. 155-170.
56. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1818>.
57. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2013-1048>.
58. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0125>.