

TUMORES HIPOFISARIOS

Tumores hipofisarios funcionantes en la edad pediátrica.

Alfonso Leal Cerro

Investigador Responsable del Laboratorio de Endocrinología y Nutrición experimental. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Universidad de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Resumen de la ponencia

Los tumores hipofisarios representan aproximadamente el 30 % de los tumores cerebrales en la edad adulta ^(1,2). En la edad pediátrica y en la adolescencia, sin embargo, son muy poco frecuentes representando aproximadamente el 3% de los tumores supratentoriales y del 3 al 6% de los tumores cerebrales intervenidos ⁽³⁾. Más del 75 % de los adenomas hipofisarios que se diagnostican en pacientes en edad pediátrica o en edad inferior a los 21 años son hormonalmente activos. Estos tumores hipofisarios denominados funcionantes, se caracterizan por una secreción excesiva de hormonas hipofisarias que da lugar a un síndrome clínico cuya repercusión clínica compromete la calidad y las expectativas de vida de los pacientes. El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente (50-60%), después le siguen los adenomas de células corticotropas (10-15%) y los adenomas de células somatotropas (5-10%), siendo excepcionales el tirotrópoma y los adenomas hipofisarios secretores de gonadotropinas. Además de los tumores funcionantes, están los denominados adenomas no funcionantes (30%) porque no producen ningún síndrome clínico relacionado con hipersecreción hormonal, y los síntomas están relacionados con el efecto masa debido al tamaño tumoral ⁽⁴⁾. Los adenomas hipofisarios son tumores en su mayoría de aparición esporádica y benignos, y parecen tener un origen monoclonal. Los mecanismos moleculares subyacentes de la tumorigénesis no están bien establecidos, aunque la patogenia de los adenomas hipofisarios se caracteriza por una combinación de proliferación celular y de una secreción hormonal descontrolada. Aunque la mayoría de los adenomas hipofisarios son de aparición esporádica, existen formas familiares ligados a mutaciones del gen AIP (Aryl hydrocarbon receptor interacting protein) y al gen MEN1 que determinan una predis-

posición familiar al desarrollo de estos tumores ^(5,6). En la actualidad se sugiere que aproximadamente el 5% de los pacientes con adenomas hipofisarios de aparición esporádica tienen bases hereditarias que justifican esta condición. Mutaciones idénticas del gen AIP se han demostrado en estos adenomas de aparición aislada. A estos pacientes se les ha catalogado como formas familiares de aparición aislada (FIPA) ^(7,8).

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios funcionantes en la edad infanto-juvenil se realiza de una parte por la presencia de los síntomas típicos relacionados con el exceso hormonal, por la demostración de la secreción excesiva o inapropiada de la hormona y, finalmente, por la objetivación de una masa selar. Excepto en el caso del prolactinoma, en el que los síntomas relacionados con la acción antigonadotropa de la PRL o la galactorrea no aparecen hasta después de iniciada la pubertad, en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace por las secuelas del efecto masa derivado del tamaño tumoral. En los tumores productores de ACTH o GH los síntomas en la edad infantil son típicos, tanto para la enfermedad de Cushing como para el gigantismo o acromegalia. En el caso de la enfermedad de Cushing y debido al pequeño tamaño de los adenomas corticotropos, es bastante compleja la identificación del adenoma por lo que hay que recurrir a exploraciones especiales que precisan de un personal experto (test de CRH o desmopresina y CSSP).

Desde el punto de vista del tratamiento, la cirugía representa la primera línea de tratamiento, tanto para la enfermedad de Cushing como para los adenomas secretores de GH. La utilización de inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal o la utilización de pasireotide, un análogo específico del receptor de somatostatina tipo 5, en la enfermedad

de Cushing o de la utilización de análogos de somatostatina (octreótida, lanreótida o pasireotide) o de antagonistas del receptor de GH (pegvisomant) en el gigantismo/acromegalia, sólo estaría indicada tras el fracaso de la cirugía para curar la enfermedad o como tratamiento temporal previo a la misma. Otra alternativa como la radioterapia es una opción de tratamiento de segunda línea, una vez demostrada la ineficacia de la cirugía y se utiliza bajo cobertura de tratamiento farmacológico, hasta conseguir el control de la enfermedad.

En el caso de los prolactinomas, microadenomas y/o macroadenomas sin compromiso visual o efecto masa de otras estructuras, el tratamiento de primera línea son los agonistas de dopamina (cabergolina). La cirugía quedaría como tratamiento para aquellos casos donde, por el tamaño, hay necesidad de hacer una cirugía descompresiva o en aquellos casos donde se demuestra resistencia a los agonistas de dopamina. La radioterapia es una opción para casos en los que tras cirugía persisten restos del tumor con necesidad de dosis altas de cabergolina.

Un capítulo importante en el tratamiento de los adenomas hipofisarios en la edad pediátrica es el control y tratamiento de sus secuelas, sobre todo los aspectos relacionados con la talla en los pacientes con enfermedad de Cushing y el tratamiento sustitutivo cuando exista hipopituitarismo.

Bibliografía

1. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, *et al.* Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59(2): 341-353.
2. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R121 - R132.
3. Webb C, Prayson RA. Pediatric pituitary adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(1): 77-80.
4. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C, *et al.* Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 515-522.
5. Georgitsi M, de Menis E, Cannavo S, Makinen MJ, Tuppurainen K, Pauletto, P *et al.* Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(4): 621-627.
6. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah A, Daly G, Occhi M F, Odou A, *et al.* Genetic Analysis in Young Patients with Sporadic Pituitary Macroadenomas: Besides AIP Don't Forget MEN1 Genetic Analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 533-541.
7. Chahal HS1, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, Genetic and Molecular Characterization of Patients with Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 419-427.
8. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva, M, *et al.* High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 509-515.