

Patogénesis de los adenomas hipofisarios. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Núñez de la Vega JM,¹ Ramos Zúñiga R²

RESUMEN

Introducción: Los adenomas hipofisarios constituyen hasta el 10-15% de todos los tumores intracraneales. Los exámenes posmortem los han encontrado en el 20% de la población. Representan el 25% de todos los tumores intracraneales operados. Tras atender a una paciente con evidencia de crecimiento reciente de un adenoma hipofisario, nos propusimos determinar el tiempo que toma a un adenoma desarrollarse, y enumerar de forma resumida los conceptos más importantes en la patogénesis de los adenomas hipofisarios. **Desarrollo:** Se hace una breve descripción del caso clínico que motivó esta revisión. Se describe a continuación como, si bien se ha demostrado la monoclonalidad de los adenomas hipofisarios, hasta el 30% de los adenomas podrían ser policlonales y el 60% de las recurrencias son clonalmente distintas al tumor original. Los oncogenes más notoriamente involucrados en el desarrollo de los adenomas hipofisarios son *gsp*, *gip2*, ciclinas de tipo D y PTTG, mientras que los genes supresores de tumores más frecuentemente inactivados son MEN-1, CNC, IFS, VHL (causantes de síndromes familiares), Rb y CDK-1 (en tumores aislados). Se revisa además el papel que juegan las hormonas hipotalámicas, hipofisarias y los órganos blanco en la oncogénesis hipofisaria. **Conclusión:** Los adenomas hipofisarios son el tumor intracraneal más común, pero su patogénesis se conoce sólo parcialmente. Es difícil saber el tiempo que le toma a un adenoma hipofisario crecer. Presentamos un caso con evidencia de crecimiento reciente y revisamos el conocimiento actual en la patogénesis hipofisaria.

Palabras clave: adenoma, gen supresor, hipofisario, monoclonalidad, oncogén, patogénesis hipofisaria.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 69-75

Hypophysial adenoma pathogenesis. Report of a case and review of the literature

ABSTRACT

Introduction: Hypophysial adenomas constitute 10-15% of all the intracranial tumors. Post-mortem examinations have found them in 20% of the population. They represent 25% of all the intracranial tumors operated. After taking care of a patient with an evident and recent hypophysial adenoma growth we intended to determine the time an adenoma takes to develop and briefly take count of the most important concepts of the hypophysial adenoma pathogenesis. **Development:** A short description of one clinical case is done for this revision. The following description shows how in spite of the fact that hypophysial adenoma monoclonality has been proven, even 30% of the adenomas could be polyclonal and 60% of the relapsing cases are clonally different from the original tumors. The oncogenes more frequently involved in the development of hypophysial adenomas are: *gsp*, *gip2*, type D cyclines and PTTG, whereas the most often inactivated tumor suppressor genes are: MEN-1, CNC, IFS, VHL (causative of familiar syndromes), Rb and CDK-1 (in isolated tumors). Besides the role played by the hypothalamic and hypophysial hormones, as well as the white organs in the hypophysial oncogenesis is looked over. **Conclusion:** The hypophysial adenomas are the most common intracranial tumors but its pathogenesis is only partially known. It is difficult to know the time taken for a hypophysial adenoma to grow. We present a case with evidence of recent grow and we revise the current knowledge in the pathogenesis of these tumors.

Key words: Adenoma, suppressor gene, hypophysial, monoclonality, oncogene, hypophysial pathogenesis.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 69-75

1. Laboratorio de Neurociencias, Universidad de Guadalajara: Guadalajara, México. Depto. de Neurocirugía, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México.
2. Laboratorio de Neurociencias, Universidad de Guadalajara: Guadalajara, México. Depto. de Neurocirugía, Hospital General Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara, México.

Correspondencia:

Dr. José María Núñez de la Vega
Dr. Balmis 148. Edif. 403. Col. Doctores. Cd. de México. México.
C.P. 06720. Teléfono (52) 55 5999-6133 ext. 1329, y
(52) 55 5559-3243.
Correo electrónico: jmnunez@cablevisión.net.mx

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios constituyen hasta el 10-15% de los tumores intracraneales y son la neoplasia intracraneal más común entre los adultos.¹ Los exámenes *posmortem* los han encontrado en aproximadamente el 20% de la población. Por otro lado, aproximadamente el 20% de las tomografías computadas y resonancias magnéticas hechas por otras causas muestran "incidentalomas" de 3 mm o más. Representan el 25% de todos los tumores intracraneales operados. No hay diferencias

estadísticamente significativas entre géneros, mientras que tan sólo 3.5-8.5% de todos los adenomas son diagnosticados antes de los 20 años de edad.²

Estas neoplasias no originan metástasis (al contrario de lo que ocurre con los adenocarcinomas) y están formadas por células adenohipofisarias. Habitualmente se desarrollan en la silla turca pero pueden encontrarse en el trayecto de migración de la hipófisis anterior durante la vida embrionaria, es decir, entre el techo de la boca y la base del cráneo.²

Se ha hecho un considerable esfuerzo para encontrar las condiciones específicas que resultarán en un adenoma hipofisario, y los investigadores creen estar lejos de encontrar una explicación definitiva a los mecanismos involucrados en su patogénesis. Las teorías principales favorecen una de dos etiologías, la extrínseca (influencias hormonales) o la intrínseca (alteraciones genéticas).³

Esta revisión fue motivada por la atención proporcionada a una mujer de 34 años de edad, migrañosa bajo tratamiento desde hace 10 años. Se le hizo queratotomía en el 2003, el oftalmólogo no reportó defecto campimétrico. En junio del 2004 acudió por cefalalgia de localización bifrontal acompañada de disminución de la agudeza visual. En la figura 1 se muestran la tomografía y resonancia de cráneo de hace 10 años. En la figura 2 se muestran la tomografía y resonancia preoperatorias; en ellas se evidencia un adenoma hipofisario estadio IIb de

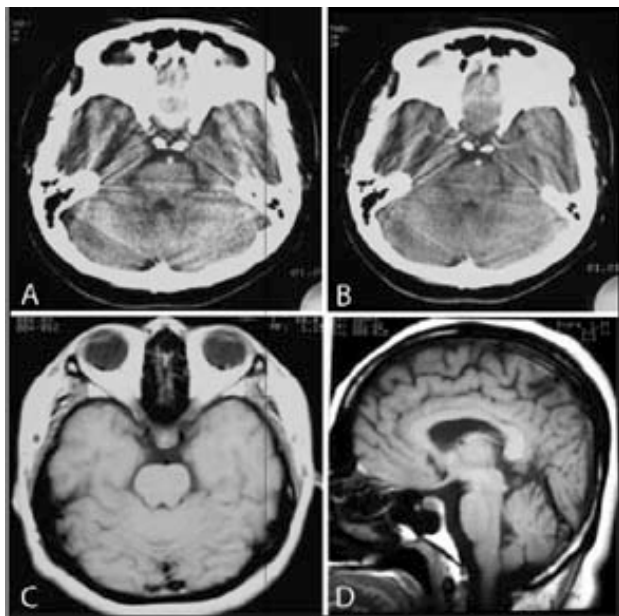


Figura 1A. Tomografía de 1990 en fase simple. **B.** Tomografía de 1990 en fase contrastada. Nótese que las dimensiones de la silla turca y su contenido son normales. **C.** RMN de 1990 en corte axial. **D.** RMN de 1990 en corte sagital. Se corrobora la normalidad de la silla turca y su contenido.

Hardy-Vezina. Los niveles séricos de las hormonas hipofisarias fueron: prolactina 35.6 mUI/mL, ACTH 12.3 mUI/mL, hGH 3.9 mUI/mL, FSH 6.3 mUI/mL, LH 2.1 mUI/mL, y el perfil tiroideo fue normal. Se hizo una craneotomía pterional derecha y se logró resección microquirúrgica de la lesión. Se escogió esta ruta por estar involucrados el seno cavernoso y la carótida derechos. La inmunohistoquímica fue positiva para ACTH y TSH (Figura 3). La tomografía postoperatoria mostró ausencia de tumor. Tras atender a la paciente en cuestión surgió la duda respecto a cuánto tiempo le toma a un adenoma hipofisario crecer, y con la intención de aclarar este punto se inició la revisión bibliográfica con las palabras clave señaladas previamente. La búsqueda se hizo en Medline a través de la base de datos del NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov National Center for Biotechnology Information, Biblioteca Nacional de Medicina e Institutos Nacionales de Salud, E.U.A.).

DESARROLLO

Si bien no encontramos información que aclare el tiempo en que un adenoma hipofisario se desarrolla, sí encontramos bastante información refe-

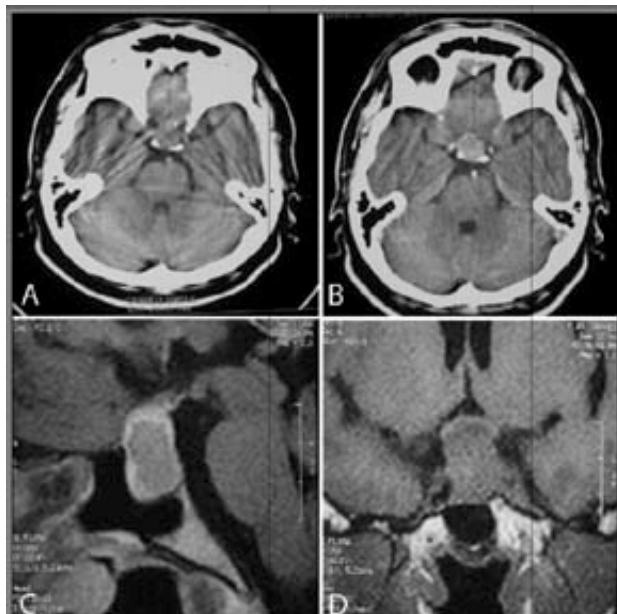


Figura 2. A. Tomografía preoperatoria en fase simple. **B.** Tomografía preoperatoria en fase contrastada. Nótese la erosión de las apófisis clinoides posteriores y la masa intrasillar que alcanza la base de los lóbulos temporales, y su reforzamiento con el medio de contraste. **C.** En la RMN preoperatoria se observa que el tumor no invade el seno esfenoidal pero sí el espacio suprasillar, desplazando el quiasma óptico hacia delante y arriba. También afecta el tercio anterior del tercer ventrículo y la porción basal del lóbulo frontal. **D.** En el corte coronal se nota invasión al seno cavernoso izquierdo, deformidad del piso de la silla turca sin invasión al seno esfenoidal, compresión del piso del tercer ventrículo e involucro de la carótida izquierda.

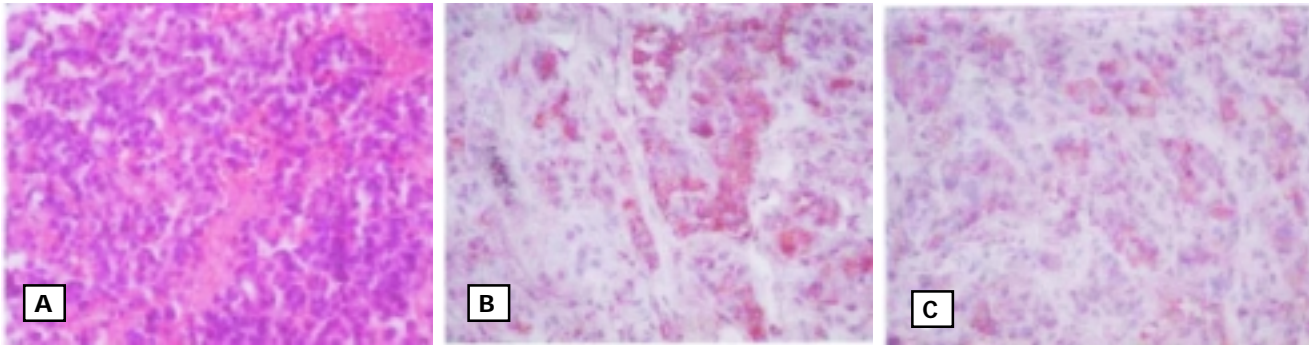


Figura 3. Estudio histopatológico. **A.** La tinción con hematoxilina y eosina es característica de adenoma hipofisiario. **B.** La inmunohistoquímica para ACTH es positiva. **C.** La inmunohistoquímica para TSH es positiva.

rente a las teorías del desarrollo de los adenomas hipofisarios, misma que se resume en este artículo.

Los adenomas hipofisarios son monoclonales

La monoclonalidad de los adenomas hipofisarios se estableció desde hace tiempo. Se ha dicho que la mayoría, si no todos los tumores hipofisarios, son el resultado de una mutación genética que confiere crecimiento selectivo a una célula en particular.¹ La proporción exacta de adenomas policlonales permanece sin ser determinada; puede alcanzar el 30%.⁴ Se considera a los adenomas hipofisarios como tumores monoclonales capaces de expresar y producir hormonas de forma autónoma. Es habitualmente una hormona la que se produce, mas pueden expresarse dos o más. Esta situación puede representar expansión policlonal de una célula pluripotencial, o bien expansión monoclonal simultánea de dos líneas celulares.⁵

Levy⁶ propone que la monoclonalidad en el tejido hipofisario no es necesariamente equivalente a tumor, arguyendo que:

1. Algunos adenomas corticotropos muestra secreción cíclica de ACTH que incluso regresa a niveles normales por intervalos.
2. Algunos subtipos de adenomas expresan dos o más hormonas.
3. Las líneas celulares se distribuyen de forma organizada en regiones específicas de la hipófisis durante su desarrollo (probablemente por división controlada de una célula progenitora).
4. Otros tejidos no neoplásicos como el epitelio de la vejiga, el músculo liso de las placas ateroscleróticas, el endotelio de la aorta o los nódulos de regeneración hepática son monoclonales.

Clayton y Farrel⁴ demostraron que casi el 60% de los adenomas recurrentes son clonalmente distintos al tumor original, apoyando la noción de que

los mecanismos de patogénesis hipofisaria son genéticos y no hormonales.

La activación de oncogenes es causa de adenomas hipofisarios

- **Oncogén ras.** Los investigadores creen que juega un papel marginal en la oncogénesis hipofisaria, pero puede tener un papel importante en el desarrollo de metástasis de los adenocarcinomas.^{2,7}
- **Oncogén C-myc.** La expresión incrementada de este oncogén se ha demostrado en algunos tumores, independientemente de la tasa de crecimiento del tumor.⁸
- **Oncogén C-fos.** La mayoría de los adenomas lo expresan de forma normal, se ha reportado elevado tan sólo de forma esporádica.⁸
- **Oncogén gsp.** La proteína G es el segundo mensajero de la CRH. Mutaciones puntuales en la subunidad estimulante ($G_s \alpha$) en la posición 201 del exón 8 (sustituyendo arginina por cisteína o histidina), o en la posición 227 del exón 9 (sustituyendo glutamina por arginina o leucina) inactivan su actividad GTPasa, lo que lleva a activación de la adenilil ciclasa por forskolina e inducción de un inhibidor de fosfodiesterasa,⁸ resultando en un nivel de cAMP constantemente elevado. Así es que la proteinquinasa A (PKA) es activada. A su vez, la PKA fosforila al elemento de respuesta de cAMP (CREB), resultando en hipersecreción constitutiva de hormona del crecimiento (GH) y proliferación celular.⁷
- **Oncogén gip2.** Este gen es resultado de mutaciones de la subunidad α de la proteína fijadora de GTP ($G_i \alpha$), que es inhibitoria. Estas mutaciones son puntuales y reemplazan glutamina por arginina en el codón 205 de la proteína $G_i 2\alpha$. El resultado es inhibición de la adenilil ciclasa y supresión del cAMP.⁸
- **Ciclinas tipo D.** Promueven la transición de la fase G_0 a la fase S durante el ciclo celular. El gen

de la ciclina D1 se localiza en el cromosoma 11q13, que frecuentemente se ve reorganizado en los adenomas hipofisarios. En una serie de tumores hipofisarios esporádicos, se demostraron polimorfismo de este gen y 25% de incidencia de desbalance alélico en este locus.⁸

- **Gen transformador de tumores hipofisarios (PTTG).** Este gen induce la transformación de las células NIH3T3 tanto *in vitro* como *in vivo*. Usando reacción de polimerasa en cadena (PCR) se encontró un incremento del 50% en el mRNA de PTTG, cuando se compararon tejido hipofisario normal y tumoral. Saez, *et al.*, en 1999 encontraron que la expresión de este gen estuvo incrementada de siete a ocho veces en 36 tumores hipofisarios al compararlos con hipófisis normales.⁹

Se le atribuye capacidad para inducir angiogénesis en tumores hipofisarios al estimular a los fibroblastos para que produzcan factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Éste, a su vez, incrementa la expresión de PTTG por un mecanismo que podría incluir la estimulación de MPAK. Forman una retroalimentación positiva sin conocerse cuál es el iniciador. El PTTG activa la transcripción de otros genes como el gen reportero de luciferaza y *c-myc*. Al parecer, cuando el incremento en PTTG es modesto, estimula la proliferación celular mientras que en niveles altos la inhibe. Todavía falta determinar cómo sucede esto. La función de PTTG en el ciclo celular es de segurina, es decir, mantiene las cromátidas unidas durante la mitosis para prevenir la acción de las separinas sobre las cohesinas. La sobreexpresión de PTTG podría resultar en aneuploidía, un fenómeno bien conocido en los tumores humanos. No se han encontrado mutaciones de este gen, el mecanismo de activación propuesto es sobreexpresión, bien sea por transcripción aumentada, degradación disminuida o ambas.⁸

La pérdida de genes supresores de tumores es causa de adenomas hipofisarios

- **Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1).** Las mutaciones en esta enfermedad se han localizado en cromosoma 11q13.^{1,7} Se identifican ocho genes putativos en este cromosoma y un gen específico, llamado *menin*, se ha identificado en tumores provenientes de distintas familias. Muchas de las mutaciones de este gen son inserciones o deleciones que pueden resultar en un codón terminal prematuro.¹
- **Complejo de Carney (CNC).** Se postula que las bases genéticas de esta enfermedad resultan de

la inactivación de la vía de transducción de señales de cAMP, que regula la síntesis y secreción de cortisol. El gen *PRKAR1A* codifica la subunidad reguladora tipo 1 de proteinquinasa A. Kirschenr, *et al.* (2000),¹⁰ lo encontraron mutado en cuatro familias, ubicándolo en el cromosoma 17q, mientras que en otras seis familias lo ubicaron en el cromosoma 2p16. Como es esperado, las mutaciones de *PRKAR1A* desencadenan fosforilación descontrolada y activación de las señales intracelulares, al permitir que la proteinquinasa permanezca irrestricta.¹

- **Somatotropinomas familiares aislados (IFS).** Se han reportado deleciones en el cromosoma 11q13. En este cromosoma se encuentra un segundo gen supresor de tumores, ya que los miembros de familias afectadas con esta enfermedad parecen tener un gen *menin* intacto, proveniente del progenitor no afectado y no hay pérdida alélica en el otro alelo. El gen *IFS* ha sido ubicado a una región del cromosoma 11q13.1-13.3, y potencialmente a una región en 2p16-12 donde se ha ubicado el locus del gen *CNC* en algunas familias. Queda sin aclarar si el gen *menin* tiene un rol patogénico en *IFS*, o si otro gen aún por caracterizar está presente en estos sitios.¹
- **Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL).** Esta enfermedad autosómica dominante se ubica en el cromosoma 3p25. La proteína que codifica, *pVHL*, es un supresor de la actividad holoenzimática. Cuando falta *pVHL* sus genes blanco (factor transformador alfa, factor de crecimiento tumoral alfa y factor endotelial de crecimiento vascular), son transcritos excesivamente ocasionando una proliferación celular acelerada, diferenciación celular y fenotipo aberrantes, y formación de matriz extracelular y angiogénesis aceleradas. El 20% de las mutaciones son deleciones grandes y 27% son mutaciones sin sentido.¹
- **Retinoblastoma (Rb).** Los ratones *Rb* *-/-* desarrollan múltiples focos de neoplasia del lóbulo intermedio que producen pro-opiomelanocortina y hormona estimulante alfa de melanocitos, además de que progresan hacia adenocarcinomas agresivos e invasores.^{1,6} No desarrollan tumores de la hipófisis anterior o posterior, mientras que en humanos el lóbulo intermedio es un vestigio de forma que la información obtenida de este modelo no se puede extrapolar fácilmente a los modelos humanos. La evidencia actual indica que un segundo gen supresor de tumores, distinto a *Rb*, está presente en el cromosoma 13.^{1,2}
- **Inhibidores de cinasa dependientes de ciclina (CDKI).** Estas proteínas detienen la progresión celular a través de la fase *G*₁ y su entrada a la fase *S*. Pertenecen a dos familias: *INK4* (*p15*, *p16*, *p18*,

p19), y CIP1/KIP1 (p21, p27 y p57).¹ En varios modelos de roedores, la inactivación de CDK1 ha resultado en una mayor frecuencia de neoplasias endocrinas y particularmente de tumores hipofisarios. No se han encontrado mutaciones de INK4 en tumores hipofisarios humanos primarios, antes bien se le ha encontrado silenciado por metilación intensa. Los ratones KIP1 -/- tienen una mayor propensión a desarrollar múltiples neoplasias incluyendo tumores hipofisarios, mientras que los ratones Rb+/- KIP1 -/- desarrollan adenocarcinomas hipofisarios; esto sugiere que Rb y KIP1 cooperan en la supresión de tumores integrando distintas vías reguladoras. Se ha encontrado que los adenomas corticotropos en humanos tienen presencia reducida de este gen pero no se han encontrado mutaciones.²

- **p53.** Éste es el gen más frecuentemente mutado o borrado en las neoplasias humanas; se ha asociado con el 50% de los cánceres humanos. Los exones 5-8 son los más frecuentemente afectados. En los adenomas hipofisarios no se ha encontrado mutación alguna de éstos, de allí la creencia de que el papel de p53 en la oncogénesis hipofisaria es, cuando mucho, marginal.²
- **Nm23.** Su expresión está reducida en muchos cánceres sólidos humanos. La expresión de su isoforma H2 se encontró disminuida en tumores invasores pero no se pudieron demostrar mutaciones.²

Las hormonas estimulantes e inhibitoras facilitan el desarrollo de adenomas hipofisarios

- **Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH).** La proliferación e hiperplasia de los somatotropos son efectos de esta hormona. Se ha demostrado producción intrahipofisaria de ella, sugiriendo un efecto paracrino. En los adenomas somatotropos se ha demostrado una forma trunca del receptor. Se ha encontrado expresión del receptor de GHRH en adenomas no somatotropos, sugiriendo que esta hormona tiene un papel no relacionado con la hormona del crecimiento. No se ha encontrado una forma mutante constitutivamente activa de este receptor.³
- **Hormona liberadora de corticotropina (CRH).** Los pacientes con producción ectópica de CRH desarrollan hiperplasia de células corticotropas y enfermedad de Cushing, mas no se ha reportado formación de adenomas. Los adenomas hipofisarios tratados con CRH expresan mRNA de pro-opiomelanocortina y ACTH. El receptor

para CRH es normal en los adenomas humanos y, a diferencia de los de las ratas, se regula positivamente en respuesta a CRH.⁸ Se ha detectado la presencia de receptores para CRH en varios cánceres humanos. Utilizando autorradiografía *in vivo* se demostró que la mayoría de los adenomas hipofisarios expresan este receptor, frecuentemente en grandes cantidades; más aún, los adenomas adrenocorticotropos expresan preferentemente el receptor CRH tipo 1, mientras que los somatotropinomas y tirotropinomas expresan el tipo 2.¹¹

- **Hormona liberadora de tirotropina (TRH).** El hipotiroidismo primario ocasiona hiperplasia de tirotropos y a diferencia de otras líneas celulares, adenomas. En los adenomas las señales de TRH parecen estar intactas, la expresión de los receptores parece normal a pesar de que el mRNA se ha encontrado reacomodado en algunos tumores. La delección del exón 3 resulta en un receptor que no fija la hormona ni responde a TRH. En los lactotrofos humanos se expresa una forma truncada del receptor de TRH; esto podría expresar la respuesta paradójica de algunos de ellos a la terapia con TRH.³
- **Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).** Aunque algunos pacientes con hipogonadismo primario desarrollan adenomas gonadotrópicos, la mayoría de los gonadotropinomas no están relacionados con hipogonadismo y no se observa evidencia de estimulación hipotalámica crónica (hiperplasia). No se han encontrado mutaciones activadoras en este receptor mientras que se reporta que las delecciones producen un receptor no funcional.³
- **Estrógeno.** Ha sido clasificado como un factor estimulante de lactotrofos. Algunos estudios atribuyen a la expresión específica del tipo celular del receptor estrogénico un papel en el fenotipo celular y en la determinación de la actividad hormonal, así como en la regulación del crecimiento tumoral. En ratas, el tratamiento con estrógeno incrementa la expresión del factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF), del gen transformador de tumores hipofisarios (PTTG) y de la galanina, a la vez que la inducción de un receptor negativo (por un vector adenoviral) induce apoptosis y suprime la formación de tumores en ratones lampiños.²
- **Dopamina.** En ratones hembras que carecen del receptor dopaminérgico tipo 2 ocurre hiperplasia de lactotrofos, y hacia la semana 17-20 de vida desarrollan lactotropinomas, en ocasiones con extensa invasión suprasillar e invasión cerebral, mientras que los ratones machos desarrollan adenomas sin hiperplasia previa. En los huma-

nos el gen del receptor D2 ha sido encontrado intacto de forma consistente en los prolactinomas, en los somatotropinomas y tirotropinomas. El factor de crecimiento de nervios (NGF) puede inducir la expresión del receptor D2 por intermediación de p53.²

- **Somatostatina.** Los somatotropinomas expresan receptores para somatostatina. Las células de somatotropinomas invasores muestran una expresión del receptor de somatostatina reducida, y su densidad ha sido relacionada con la respuesta al tratamiento con octreótido.²
- **Hormonas glucocorticoides.** La falta del efecto supresor de los glucocorticoides en los corticotropinomas ha sido postulada como un mecanismo potencialmente involucrado en la secreción patológica de ACTH. En los casos de resistencia familiar a glucocorticoides se reconocen mutaciones puntuales específicas que dan como resultado fijación de glucocorticoide reducida, mientras que una mutación de línea germinal se presume la causa de la enfermedad de Cushing en un número reducido de pacientes. En el síndrome de Nelson se ha reportado una mutación del tipo de cambio de estructura, y en algunos casos de enfermedad de Cushing se predice esta misma.³
- **Hormonas tiroideas.** Como se mencionó previamente, el hipotiroidismo de larga evolución es causa de hiperplasia de los tirotropos y de desarrollo de adenomas. El receptor de tirotropina tiene cuatro isoformas. Las isoformas $\beta 1$ y $\beta 2$ se han encontrado subexpresadas en adenomas endocrinológicamente inactivos. Se han encontrado dos mutaciones sin sentido en la región común α y una en la región $\alpha 2$, así como delección del dominio fijador de ligando de la subunidad $\beta 2$. Esta última resulta en un efecto negativo dominante, bloqueando la inhibición de la secreción de TSH inducida por las hormonas tiroideas.³
- **Esteroides gonadales e inhibina.** El papel de FSH y LH como inhibidores hipofisarios es bien conocido. Su ausencia facilita la formación de gonadotropinomas, como lo indica su presencia en casos de hipogonadismo primario de larga evolución.³

CONCLUSIÓN

Este caso clínico captó importantemente nuestra atención porque solamente en muy raras ocasiones tiene el médico la oportunidad de comparar estudios tan anteriores al inicio de los síntomas. Más aún, la paciente no tenía síntomas endocrinos. Curiosamente los estudios hormonales mostraron niveles normales de hHG a pesar de las facies acromegálicas, así como TSH y ACTH normales, mis-

mas que se demostraron sobreexpresadas por inmunohistoquímica.

La duda inmediata fue ¿cuánto tiempo le toma a un adenoma hipofisario crecer? Ciertamente la paciente no tenía adenoma hace 10 años cuando se hicieron las primeras tomografía y resonancia. En febrero del 2003 el oftalmólogo no encontró alteraciones visuales más allá de la miopía y los síntomas empezaron seis meses antes de la cirugía. El tratar de colocar el desarrollo del adenoma dentro de un marco temporal no puede ser preciso. Creemos que nuestra pregunta original no podrá ser contestada fácilmente pues los estudios de tomografía y resonancia magnética no son un método de tamizaje adecuado por la relación costo-beneficio, de forma que la historia natural de esta enfermedad (específicamente de su progresión) permanecerá desconocida indefinidamente.

Hasta ahora se han logrado grandes avances en el entendimiento de la patogénesis de los tumores hipofisarios, pero aún no son suficientes para desarrollar un método de tamizaje adecuado. Estos factores patogénéticos se han determinado con la ayuda de varias especies animales incluyendo periquitos australianos, perros, caballos, peces, búfalos, vacas, ratas, ratones¹² y de especímenes quirúrgicos de tumores hipofisarios. En este trabajo condensamos los artículos de revisión recientes más relevantes.

REFERENCIAS

1. Alexander JM. Tumor suppressor loss in pituitary tumors. *Brain Pathol* 2001; 11: 342-55.
2. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Neurosci* 2002; 2: 836-49.
3. Ezzat S. The role of hormones, growth factors and their receptors in pituitary tumorigenesis. *Brain Pathol* 2001; 11: 356-70.
4. Clayton RN, Farrel WE. Clonality of pituitary tumors: more complicated than initially envisaged? *Brain Pathol* 2001; 11: 313-27.
5. William's textbook of endocrinology. 10th Ed. Editorial Elsevier; 2003. Consultado en MD consult: <http://home.mdconsult.com/das/book/42351865-2/view/1091> el 11/8/04.
6. Levy A. Is monoclonality in pituitary adenomas synonymous with neoplasia? *Clin Endocrinol* 2000; 52: 393-7.
7. Shimon I, Melmed S. Genetic basis of endocrine disease: pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1675-81.
8. Yu R, Melmed S. Oncogénactivation in pituitary tumors. *Brain Pathol* 2001; 11: 328-41.
9. Saez C, Japón MA, Ramos-Morales F, Romero F, Segura D, Tortolero M, et al. hpttg is overexpressed in pituitary adenomas and other primary epithelial neoplasias. *Oncogén* 1999; 18: 5473-6.

10. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin PJ, Carney JA, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with Carney complex. *Hum Mol Gen* 2000; 9: 3037-46.
11. Reubi JC, Waser B, Vale W, Rivier J. Expression of CRF1 and

CRF2 receptors in human cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3312-20.

12. Assa SL. Transgenic and knockout mice models clarify pituitary development, function and disease. *Brain Pathol* 2001; 11: 370-83.

