

# Patogénesis de los adenomas hipofisiarios

José María Núñez de la Vega, Rodrigo Ramos-Zúñiga

## RESUMEN

Los adenomas hipofisiarios constituyen del 10 al 15% de todos los tumores intracraneales. En exámenes *pos mortem* se 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 hipofisiario 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 hipofisiarios. *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 hipofisiarios, hasta el 30% de los adenomas podrían ser polyclonales y el 60% de las recurrencias son clonalmente distintas al tumor original. Los oncogenes más notoriamente involucrados en el desarrollo de los adenomas hipofisiarios son *gsp*, *gip2*, *ciclinas de tipo D* y *PTTG* mientras que los genes supresores de tumores con más frecuencia 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, hipofisiarias y de los órganos blanco en la oncogénesis hipofisiaria. *Conclusión:* los adenomas hipofisiarios son el tumor intracraneal más común pero su patogénesis se conoce sólo parcialmente. Es difícil saber el tiempo que le toma a un adenoma hipofisiario crecer. Se presenta un caso con evidencia de crecimiento reciente

y revisión del conocimiento actual en la patogénesis hipofisiaria.

**Palabras claves:** adenoma, gene supresor hipofisiario, oncogene, patogénesis.

## PATHOGENESIS OF PITUITARY ADENOMAS

## ABSTRACT

Pituitary adenomas make up to 10-15% of all intracranial tumors. *Pos-mortem* exams have found them in up to 20% of the general population. They represent 25% of all intracranial tumors operated on. After seeing a patient with evidence of recent growth of a pituitary adenoma we set up to investigate how long does it take for an adenoma to grow and to summarize the most important concepts in pituitary adenoma pathogenesis. *Discussion:* a brief description is made of the clinical case that motivated the review. Following is described how, in spite of the demonstrated monoclonality of pituitary adenomas, up to 30% of them could be polyclonal and how 60% of recurrent tumors are of different clonality to the original tumor. The most notably involved oncogenes are *gsp*, *gip2*, *D-type Cyclins* and *PTTG* while the most frequently tumor suppressor genes found to be inactivated are *MEN-1*, *CNC*, *IFS*, *VHL* (which cause familiar syndromes associated with pituitary adenomas) *Rb* and *CDK-1* (in isolated tumors). The roll of hypothalamic, pituitary and target organ hormones in pituitary oncogenesis is also reviewed. *Conclusion:* pituitary adenomas are the most frequent intracranial tumor but their pathogenesis is understood only partially. It is difficult to know the time it takes for a pituitary adenoma to grow. We present a case with evidence of recent growth and review the current knowledge in pituitary pathogenesis.

Recibido: 15 junio 2005. Aceptado: 4 julio 2005.

Laboratorio de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México. Correspondencia: José María Núñez de la Vega. Dr. Balmis # 148 edificio 403. Col. Doctores. 06720 México, D.F. E-mail: jmmunoz@cablevisión.net.mx

**Key words:** adenoma, monoclonality, oncogene, tumor suppressor gen.

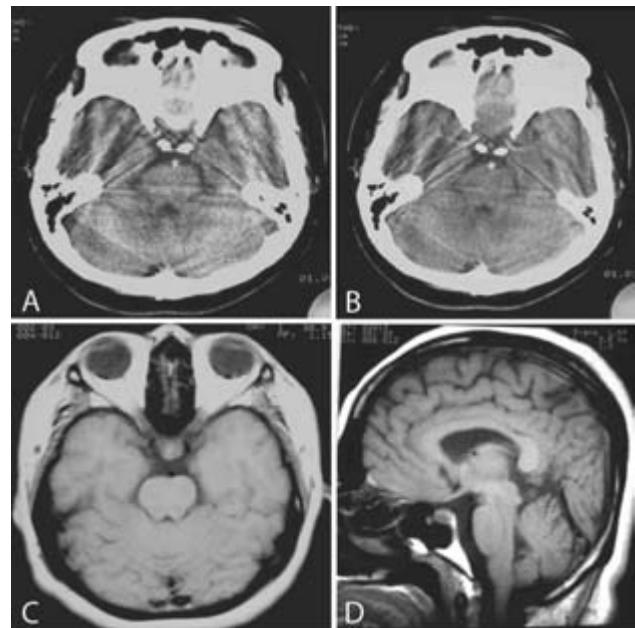
**L**os adenomas hipofisiarios constituyen entre el 10 y 15% de los tumores intracraneales, son la neoplasia intracraneal más común entre los adultos<sup>1</sup>. En exámenes *pos mortem* se han encontrado aproximadamente el 25% de la población. Por otro lado, en promedio el 20% de las tomografías computadas y resonancias magnéticas hechas por otras causas muestran "incidentalomas" de 3 mm o más. Representan el 25% de todos los tumores intracraneales operados. En estadística no hay diferencias significativas entre géneros mientras que tan solo 3.5 a 8.5% de todos los adenomas son diagnosticados antes de los 20 años de edad<sup>2</sup>.

Estas neoplasias no originan metástasis (al contrario de lo que ocurre con los adenocarcinomas) y están formadas por células adenohipofisiarias. Por lo general, 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<sup>2</sup>.

Se ha hecho un considerable esfuerzo para encontrar las condiciones específicas que resultarán en un adenoma hipofisiario 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)<sup>3</sup>.

Esta revisión fue motivada por la atención proporcionada a una mujer de 34 años de edad, con migraña bajo tratamiento desde hace 10 años. Se le hizo queratotomía en el 2003, no reportándose efecto campimétrico por el oftalmólogo. 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 hipofisiario estadio IIb de Hardy-Vezina. Los niveles séricos de las hormonas hipofisiarias 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 derecha. La inmunohistoquímica fue positiva para ACTH y TSH (figura 3). La tomografía posoperatoria mostró ausencia de tumor. Después de atender a la paciente en cuestión

surgió la duda respecto a cuanto tiempo le toma a un adenoma hipofisiario crecer y con la intención de aclarar este punto se inició la revisión bibliográfica con las palabras claves señaladas previamente. La búsqueda se hizo en Medline a través de la base de datos del NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) *National Center for Biotechnology Information, Biblioteca Nacional de Medicina e Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.*).

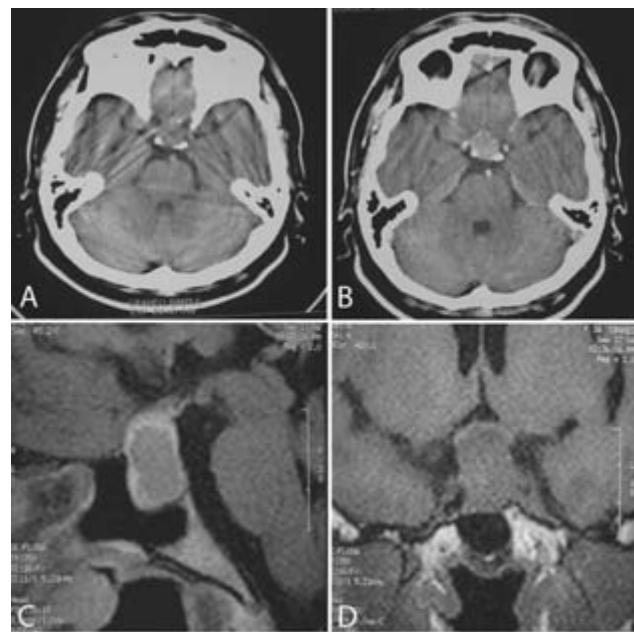


**Figura 1.** Tomografía de 1990 en fase simple (A) y contrastada (B). Nótese que las dimensiones de la silla turca y su contenido son normales. Se muestra además la RM de 1990 en cortes axial (C) y sagital (D). Se corrobora la normalidad de la silla turca y su contenido.

## DESARROLLO

Si bien no se encontró información que aclarase el tiempo en que un adenoma hipofisiario se desarrolla si se localizó bastante información referente a las teorías del desarrollo de los adenomas hipofisiarios, misma que se resume en este artículo.

**Los adenomas hipofisiarios son monoclonales:** la monoclonalidad de los adenomas hipofisiarios se estableció desde hace tiempo. Se ha dicho que la mayoría, si no todos los tumores hipofisiarios son el resultado de una mutación genética que confiere crecimiento selectivo a una célula en particular<sup>1</sup>. La proporción exacta de adenomas policlonales permanece sin ser determinada; puede alcanzar el 30%<sup>4</sup>. Se considera a los adenomas hipofisiarios como tumores monoclonales capaces de expresar y producir hormonas de forma autónoma. Es habitualmente una hormona la que se produce más pueden expresarse 2 o más. Esta situación puede representar expansión



**Figura 2.** Tomografía preoperatoria en fase simple (A) y contrastada (B). Nótese la erosión de las apófisis clinoides posteriores y la masa intrasellar que alcanza la base de los lóbulos temporales y su reforzamiento con el medio de contraste. En la RM preoperatoria se observa que el tumor no invade el seno esfenoidal pero si el espacio suprasellar, desplazando el quiasma óptico hacia delante y arriba. También afecta el tercio anterior del 3er. ventrículo y la porción basal del lóbulo frontal (C). En el corte coronal (D) se nota invasión al seno cavernoso izquierdo, deformidad del piso de la silla turca sin invasión al seno esfenoidal, compresión del piso del 3er. ventrículo e involucro de la carótida izquierda.

policlonal de una célula pluripotencial o bien expansión monoclonal simultánea de 2 líneas celulares<sup>5</sup>.

Levy<sup>6</sup> propone que la monoclonalidad en el tejido hipofisiario no es necesariamente equivalente a tumor, arguyendo que:

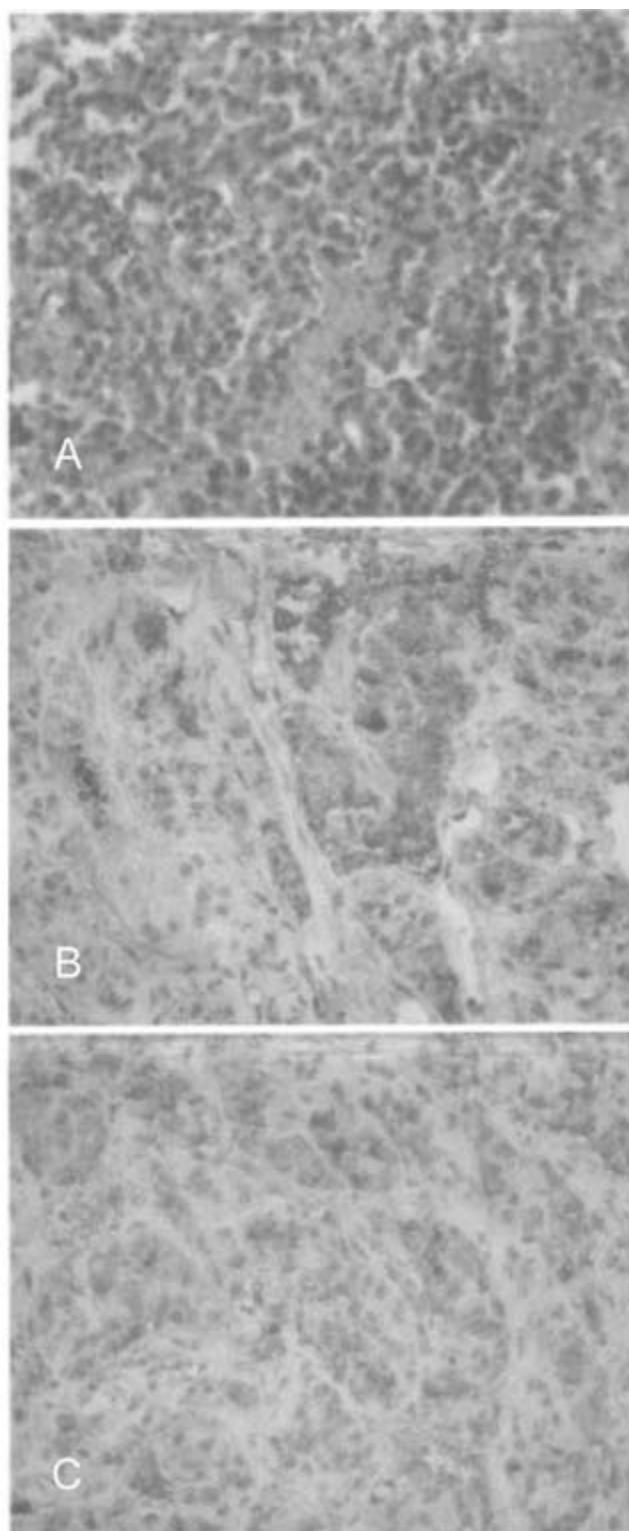
1. Algunos adenomas corticotropos tienen secreción cíclica de ACTH que incluso regresa a niveles normales por intervalos.

2. Algunos subtipos de adenomas expresan 2 o más hormonas.

3. Las líneas celulares se distribuyen de forma organizada en regiones específicas de la hipófisis durante su desarrollo (quizá por división controlada de una célula progenitora).

4. Otros tejidos no neoplásicos como el epitelio de la vejiga, el músculo liso de las arterias, el endotelio de la aorta o los nódulos de regeneración hepática son monoclonales.

Clayton y Farrel<sup>4</sup> demostraron que casi el 60% de los adenomas recurrentes son clonalmente distintos al tumor original, apoyando la noción de que los mecanismos de patogénesis hipofisiaria son



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

genéticos y no hormonales.

**La activación de oncogenes es causa de adenomas hipofisiarios:**

**Oncogene ras:** los investigadores creen que juega un papel marginal en la oncogénesis hipofisiaria pero puede tener un papel importante en el desarrollo de metástasis de los adenocarcinomas<sup>2,7</sup>.

**Oncogene C-myc:** la expresión incrementada de este oncogene se ha demostrado en algunos tumores, independientemente de la tasa de crecimiento del tumor<sup>8</sup>.

**Oncogene C-fos:** la mayoría de los adenomas lo expresan de forma normal, se ha reportado elevado sólo de forma esporádica<sup>8</sup>.

**Oncogene gsp:** la proteína G es el segundo mensajero de la CRH. Mutaciones puntuales en la subunidad estimulante (Gs a) 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 ciclase por foscolína e inducción de un inhibidor de fosfodiesterasa<sup>8</sup> 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<sup>7</sup>.

**Oncogene gip2:** este gene es resultado de mutaciones de las subunidad a de la proteína fijadora de GTP (Gi a), que es inhibitoria. Estas mutaciones son puntuales y reemplazan glutamina por arginina en el codón 205 de la proteína Gi 2α. El resultado es inhibición de la adenilil ciclase y supresión del cAMP<sup>8</sup>.

**Ciclinas tipo D:** promueven la transición de la fase G<sub>0</sub> a la fase S durante el ciclo celular. El gene de la ciclina D1 se localiza en el cromosoma 11q13, que con frecuencia se ve reorganizado en los adenomas hipofisiarios. En una serie de tumores hipofisiarios esporádicos se demostraron polimorfismo de este gene y 25% de incidencia de desbalance alélico en este locus<sup>8</sup>.

**Gene transformador de tumores hipofisiarios (PTTG):** este gene 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 hipofisiario normal y tumoral. Saez, et al en 1999 encontraron que la expresión de este gene estuvo incrementada de 7 a 8 veces en 36 tumores hipofisiarios al compararlos con hipófisis normales<sup>9</sup>.

Se le atribuye capacidad para inducir angio-

genesis en tumores hipofisiarios 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 gene 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 ésto. 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 sobre-expresión de PTTG podría resultar en aneuploidía, un fenómeno bien conocido en los tumores humanos. No se han encontrado mutaciones de este gene, el mecanismo de activación propuesto es sobre-expresión, bien sea por transcripción aumentada, degradación disminuida o ambos<sup>8</sup>.

La pérdida de genes supresores de tumores es causa de adenomas hipofisiarios.

**Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1):** las mutaciones en esta enfermedad se han localizado en cromosoma 11q13 [1,7]. Se identifican 8 genes putativos en este cromosoma y un gene específico, llamado menin, se ha identificado en tumores provenientes de distintas familias. Muchas de las mutaciones de este gene son inserciones o delecciones que pueden resultar en un codón terminal prematuro<sup>1</sup>.

**Complejo de Carney (CNC):** se postula que las bases genéticas de esta enfermedad resultan de inactivación de la vía de transducción de señales de cAMP que regula de síntesis y secreción de cortisol. El gene PRKAR1A codifica la subunidad reguladora tipo 1 de proteína quinasa A. Kirschenr, et al (2000)<sup>10</sup> lo encontraron mutado en cuatro familias, ubicándolo en el cromosoma 17q mientras que en otras 6 familias lo ubicaron en cromosoma 2p16. Como es esperado, las mutaciones de PRKAR1A desencadenan fosforilación descontrolada y activación de las señales intracelulares al permitir que la proteína permanezca irrestricta<sup>1</sup>.

**Somatotropinomas familiares aislados (IFS):** se han reportado delecciones en el cromosoma 11q13. En este cromosoma se encuentra un segundo gene supresor de tumores, ya que los miembros de familias afectadas con esta enfermedad parecen tener un gene menin intacto, proveniente del progenitor no afectado y no hay pérdida alélica en el otro alelo. El gene 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 gene CNC en algunas familias. Queda sin aclarar si el gene menin tiene un papel patogénico en IFS o si otro gene aún por caracterizar está presente en estos sitios<sup>1</sup>.

*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 delecciones grandes y 27% son mutaciones sin sentido<sup>1</sup>.

*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<sup>1,6</sup>. 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 gene supresor de tumores, distinto a Rb, está presente en el cromosoma 13<sup>1,2</sup>.

*Inhibidores de cinasa dependientes de ciclina (CDK1)*: estas proteínas detienen la progresión celular a través de la fase G<sub>1</sub> 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 en particular de tumores hipofisiarios. No se han encontrado mutaciones de INK4 en tumores hipofisiarios 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 hipofisiarios mientras que los ratones Rb +/- KIP1 -/- desarrollan adenocarcinomas hipofisiarios; 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 disminución de este gene pero no se han encontrado mutaciones<sup>2</sup>.

*p53*: este es el gene más frecuentemente mutado o borrado en las neoplasias humanas; se ha asociado con el 50% de los cánceres humanos. Los exones 5-8 son por lo general los más afectados. En

los adenomas hipofisiarios no se ha encontrado mutación alguna de éstos, de allí la creencia que el papel de p53 en la oncogénesis hipofisiaria es, cuando mucho, marginal<sup>2</sup>.

*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<sup>2</sup>.

Las hormonas estimulantes e inhibidoras facilitan el desarrollo de adenomas hipofisiarios.

*Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)*: la proliferación e hiperplasia de los somatotropos son efectos de esta hormona. Se ha demostrado producción intrahipofisiaria de ella, sugiriendo un efecto parácrino. 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<sup>3</sup>.

*Hormona liberadora de corticotropina (CRH)*: los pacientes con producción ectópica de CRH desarrollan hiperplasia de células corticotropas y enfermedad de Cushing más no se ha reportado formación de adenomas. Los adenomas hipofisiarios 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<sup>8</sup>. Se ha detectado la presencia de receptores para CRH en varios cánceres humanos. Utilizando autoradiografía *in vivo* se demostró que la mayoría de los adenomas hipofisiarios expresan este receptor, con frecuencia en grandes cantidades; más aún, los adenomas adrenocorticotropos expresan preferentemente el receptor CRH tipo 1 mientras que los somatotropomas y tirotropomas expresan el tipo 2<sup>11</sup>.

*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<sup>3</sup>.

*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<sup>3</sup>.

**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 la determinación de la actividad hormonal, así como regulación del crecimiento tumoral. En ratas el tratamiento con estrógeno incrementa la expresión del factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF), del gene transformador de tumores hipofisiarios (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 lampíños<sup>2</sup>.

**Dopamina:** en ratones hembras que carecen del receptor dopamínérigo tipo 2 ocurre hiperplasia de lactotrofos y hacia la semana 17-20 de vida desarrollan lactotropinomas, en ocasiones con extensa invasión supracelar e invasión cerebral mientras que los ratones machos desarrollan adenomas sin hiperplasia previa. En los humanos el gene 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 intermedición de p53<sup>2</sup>.

**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<sup>2</sup>.

**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<sup>3</sup>.

**Hormonas tiroideas:** como se mencionó con anterioridad, el hipotiroidismo de larga evolución es causa de hiperplasia de los tirotropos y de desarrollo de adenomas. El receptor de tirotropina tiene 4 isoformas. Las isoformas b1 y b2 se han encontrado subexpresadas en adenomas endocrinológicamente inactivos. Se han descubierto dos mutaciones sin sentido en la región común a y una en la región a2, así como delección del dominio fijador de ligando de la subunidad b2, ésta última resulta en un efecto negativo dominante, bloqueando la inhibición de la secreción de TSH inducida por las hormonas tiroideas<sup>3</sup>.

**Esteroides gonadales e inhibina:** el papel de FSH y LH como inhibidores hipofisiarios es bien conocido. Su ausencia facilita la formación de gonadotropinomas como lo indica su presencia en casos de hipogonadismo primario de larga evolución<sup>3</sup>.

## CONCLUSIÓN

Este caso clínico captó nuestra atención porque sólo en muy raras ocasiones tiene el médico la oportunidad de comparar estudios anteriores al inicio de los síntomas. Más aún, la paciente no tenía síntomas endocrinos. Es curioso, en los estudios hormonales mostraron niveles normales de hHG a pesar de las facies acromegálicas, así como TSH y ACTH normales, mismas que se demostraron sobre expresadas por inmunohistoquímica.

La duda inmediata fue ¿cuánto tiempo le toma a un adenoma hipofisiario crecer?. Ciertamente la paciente no tenía adenoma hace 10 años cuando se hicieron las primeras tomografías y resonancia. En febrero del 2003 el oftalmólogo no encontró alteraciones visuales más allá de la miopía y los síntomas empezaron 6 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 tan fácil, 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 en específico de su progresión permanecerá desconocida indefinidamente.

Hasta ahora se han logrado grandes avances en el entendimiento de la patogénesis de los tumores hipofisiarios pero aún no es suficiente para desarrollar un método de tamizaje adecuado. Estos factores patogenéticos se han determinado con la ayuda de varias especies animales incluyendo periquitos australianos, perros, caballos, peces, búfalos, vacas, ratas,

ratones<sup>12</sup> y de especímenes quirúrgicos de tumores hipofisiarios.

## 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, 10<sup>th</sup> edition, 2003. Editorial Elsevier. 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. Oncogene activation 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. hptg is overexpressed in pituitary adenomas and other primary epithelial neoplasias. *Oncogene* 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.

## Medalla Manuel Velasco Suárez

El 7 abril del año en curso el doctor Sergio Gómez Llata-Andrade Subdirector de Neurocirugía y Neurocirugía recibió de manos del Presidente de México Vicente Fox, la medalla Manuel Velasco Suárez otorgada por el Consejo de Salubridad General de la Secretaría de Salud, lo felicitamos por esta merecida distinción.