

NEUROENDOCRINOLOGÍA

Genética de las enfermedades hipofisarias

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Idoia Martínez de Lapiscina. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Madrid. European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). Países Bajos.

Luis Castaño González. Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Universidad del País Vasco (UPV-EHU). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Madrid. European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). Países Bajos.

La hipófisis controla el crecimiento, la reproducción, la lactancia, el metabolismo y la homeostasis a través de distintas hormonas. La hipófisis se puede ver afectada por enfermedades que cursan con un exceso hormonal debido a la presencia de un tumor o con una insuficiencia hormonal (hipopituitarismo) debido a diferentes causas como quistes, inflamación o infecciones. Algunos tumores de la hipófisis y ciertos casos de hipopituitarismos pueden tener un origen genético. En este capítulo abordaremos aquellas enfermedades de origen genético.

Dichas enfermedades se deben a alteraciones en el material genético (ADN) de una persona, que pueden ser heredadas de los padres o surgir espontáneamente, afectando al funcionamiento de los genes, lo que lleva a la fabricación incorrecta de proteínas y causa en este caso una mayor o menor producción de hormonas.

Tumores hipofisarios

Son la causa principal en producir un exceso de hormonas en la hipófisis. Por lo general, son tumores benignos que crecen despacio y muy raramente causan metástasis. Son bastante comunes (ocurren en 1 de cada 1100 personas) (ver link: <https://www.seen.es/documentos/entre-10-y-15-porciento-de-la-poblacion-tiene-un-tumor-hipofisario>) y pueden clasificarse según su tamaño (macroadenoma si miden 1 cm o más o microadenomas si miden menos de 1 cm) y el tipo de hormona que producen.

(https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1942/210121_021832_3674429582.pdf). La clínica del paciente dependerá de la(s) hormona(s) que se produzca(n) en exceso.

Generalmente (95 % de los casos), los tumores hipofisarios aparecen sin que haya otros miembros de la familia afectados (esporádicos), y se deben a alteraciones genéticas en las células del mismo tumor (línea somática); las alteraciones más frecuentes son en el gen *GNAS* y *USP8*. Sin embargo, en el 5 % de los casos hay varios miembros de la familia con un tumor (familiar o hereditario) debido a alteraciones que ya estaban en las células desde el nacimiento y que se heredan (línea germinal). En los casos familiares o hereditarios, las alteraciones genéticas causan solo el tumor en la hipófisis (esto se conoce como tumores hipofisarios aislados familiares o FIPA, del inglés *familial isolated pituitary adenomas*) o involucran a otros sistemas del cuerpo (tumores hipofisarios sindrómicos). Las alteraciones en el gen *AIP* explican un porcentaje importante de las familias FIPA, mientras que el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) debido a alteraciones en el gen de la menina (*MEN1*) es el principal representante de los tumores hipofisarios sindrómicos (<http://www.tumoresdehipofisis.com/informacion-para-pacientes/preguntas-frecuentes/sobre-los-tumores-de-hipofisis>).

Hoy en día no se realizan pruebas genéticas a todas las personas con tumores hipofisarios. Sin embargo, es muy importante reconocer a estos pacientes con alteraciones genéticas y encontrar a otros familiares sanos con la misma alteración genética para comenzar un seguimiento clínico, pudiendo detectar el tumor más tempranamente y mejorar el tratamiento y pronóstico.

Hipopituitarismo congénito

El hipopituitarismo congénito es más común en niños y aparece cuando la hipófisis no produce suficientes hormonas debido a

problemas en el desarrollo fetal. Los síntomas dependen de la hormona u hormonas que falten (<https://endo-ern.eu/wp-content/uploads/2019/04/Hipopituitarismo-Pit-Society-pacientes.pdf>). Únicamente el 5-10 % de los pacientes con hipopituitarismo congénito tienen una forma genética. La mayoría de las veces aparece por primera vez en el niño sin que haya antecedentes familiares claros.

Durante el desarrollo fetal, las células que van a formar la hipófisis vienen de una célula común o madre y evolucionan a células específicas de cada tipo hormonal en un proceso ordenado y muy específico. Cualquier interrupción en este delicado proceso hace que la hipófisis no funcione bien, afectando a la producción de una o varias hormonas e incluso a otros órganos como los ojos o los nervios del olfato.

Es importante investigar la causa genética en niños y adolescentes cuando existe un diagnóstico clínico y hay otros casos en la familia.