Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Endocrinol Nutr. 2012;**59(5)**:311–325

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo

ARTÍCULO ESPECIAL

El año 2011 en Neuroendocrinología☆

Neuroendocrinology in 2011

Manel Puig Domingo*, Justo Castaño, Cristina Álvarez-Escolá, Eugenia Resmini, Eva Venegas, Juan García Arnés, Elena Torres, Beatriz Lecumberri, María José Barahona, Cristina Lamas, Carmen Fajardo, Rosa Cámara, Almudena Vicente, Concepción Blanco, Carles Villabona, Carlos del Pozo, Irene Halperin, Isabel Salinas, Gemma Sesmilo, Javier Aller, Mónica Marazuela, Susan M. Webb e Ignacio Bernabeu

Grupo de Neuroendocrinología de la SEEN, Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Recibido el 24 de enero de 2012; aceptado el 25 de enero de 2012
Disponible en Internet el 16 de marzo de 2012

Introducción

En este artículo se pretende resumir lo que ha dado de sí el año 2011 en Neuroendocrinología, revisando los avances más destacados y clínicamente relevantes que se han publicado en este dominio del conocimiento endocrinológico. Se han sintetizado y comentado de forma sucinta las aportaciones presentadas en los principales congresos de finales del 2010 y 2011, desde el de la *European Neuroendocrine Association* (ENEA) de Lieja, *European Congress of Endocrinology* (ECE) en Rotterdam, *The Pituitary Society y Endocrine Society* (ENDO) celebrados en Boston, así como algunos de los artículos que han aparecido en las revista de mayor relevancia de neuroendocrinología. La información presentada en dichas reuniones y reportada en los artículos seleccionados pone de manifiesto la buena salud de la investigación básica, clínica y translacional en neuroendocrinología. Dado que sería tedioso y poco instructivo realizar aquí una enumeración detallada y exhaustiva de todos y cada uno o de la mayor parte de los títulos, autores y principales hallazgos de dichos estudios, en su lugar hemos seleccionado un reducido número de ellos a partir de la opinión de miembros del grupo de neuroendocrinología de la SEEN, expertos en las distintas áreas temáticas en las que se ha organizado esta revisión. Con ello pretendemos llamar la atención sobre la novedad y/o relevancia de los temas seleccionados. A su vez, entre estos, algunas líneas de estudio concretas se han escogido para ser tratadas con mayor detalle por ser consideradas de particular interés.

Investigación translacional

Tres líneas de investigación cuyo desarrollo actual no anticipa una aplicación clínico-terapéutica inmediata, pero que por su originalidad y potencial relevancia, merecen una atención específica.

Magmas: ¿un posible nuevo marcador/diana molecular en tumores hipofisarios?[1]

Es bien conocido que, salvo escasas excepciones, los tumores hipofisarios son benignos, con un índice de invasividad local que oscila entre el 5-35% según los casos. Aunque se han identificado diversos genes cuya alteración puede

☆ Esta publicación es el resumen del contenido de la IV Reunión científica anual del Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, que se celebró en Barcelona el 21 de octubre de 2011, patrocinada por Novartis Oncology y que fue coordinada por Manel Puig Domingo y Susan M. Webb.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mpuigd@gmail.com (M. Puig Domingo).

1575-0922/$ – see front matter © 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.endonu.2012.01.009

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

conducir al desarrollo y progresión de estos tumores, aún es mucho lo que se desconoce sobre su etiología molecular. Recientemente, el grupo de MC Zatelli y E. Degli Uberti ha descrito, mediante *Western blot* y RT-QPCR que el gen Magmas se sobreexpresa en la línea celular tumoral de células corticotropas de ratón AtT20, productoras de ACTH, y en 2 de rata: una productora de hormona del crecimiento (GH) y prolactina (PRL), denominada GH3, y una secretora de PRL, llamada MMQ. En cambio, Magmas no se sobreexpresa en células GH1 y GH4C1. Estos autores analizaron la expresión de Magmas en 30 tumores hipofisarios (19 tumores hipofisarios no funcionantes, THNF, 8 somatotropinomas, 2 prolactinomas y un tirotropinoma), así como en un *pool* de muestras de mRNA de hipófisis humana normal. Un 82,7% de los 29 tumores analizados, mostró niveles de expresión de Magmas de más del doble (hasta 30 veces) de los detectados en el *pool* de hipófisis humana normal, mientras que no se detectó expresión en el caso del tirotropinoma. De acuerdo con estos resultados, los autores postulan que Magmas podría representar un nuevo gen tumoral sobreexpresado selectivamente en tumores hipofisarios, en los que ofrecería nuevas vías para comprender mejor su fisiopatología e identificar dianas potenciales moleculares.

MEG3: un interesante gen que genera un ARN no codificante[2,3]

Esta línea de investigación parte del hallazgo, relativamente reciente, de que todos los tipos celulares de la hipófisis humana normal expresan niveles altos de *maternally expressed gene* 3 (MEG3), mientras que dicha expresión se pierde selectivamente en THNF. MEG3 es un «gen sellado» o «de impronta» (*imprinted gene*) que se expresa exclusivamente en la línea materna y se localiza en el locus DLK1-MEG3 del cromosoma 14q32, una región que se ha propuesto que alberga un gen supresor tumoral. Curiosamente, la transcripción de MEG3 no da lugar a una proteína, sino que genera un ARN no codificante de gran tamaño cuyo correcto plegamiento es crítico para que ejerza sus funciones. La singularidad de esta molécula, casi la única descrita por su asociación exclusiva con THNF, su relación con otras patologías y moléculas relevantes (ej. el supresor tumoral p53), junto con la posibilidad que ofrece de abrir nuevas vías de investigación la convierten en una diana sumamente atractiva. Así, aunque se desconocen los mecanismos subyacentes, se sabe que MEG3 suprime el crecimiento celular *in vitro* y la formación de tumores *in vivo*, aumenta las concentraciones proteicas de p53 y activa selectivamente genes diana de p53. De hecho, su ausencia en modelos animales *Knock out* provoca muerte perinatal. La pérdida de expresión de MEG3 se relaciona con una hipermetilación de su promotor y de una región intergénica con metilación diferencial (IG-DMR) de la cual parece depender la impronta de MEG3, su «sellado» característico. Por todo ello, se ha propuesto que MEG3 representa un nuevo ARN no-codificante que actúa como supresor tumoral en la hipófisis. De hecho, el rescate de la expresión de MEG3 en una línea celular usada como modelo de THNF (células PDFS) que no expresan naturalmente MEG3 reduce la capacidad tumorigénica de estas células en ratones atímicos. Resulta asimismo llamativo que las células PDFS normales (sin MEG3), son también menos tumorigénicas cuando los ratones beben agua con doxorrubicina, compuesto que estimula la expresión de MEG3. En estudios más recientes, se ha evaluado la expresión de 24 genes del locus DLK1-MEG3, expresados de forma paterna o materna, en 44 adenomas hipofisarios humanos (25 THNF, 7 productores de ACTH, 7 de GH y 5 de PRL). Se demostró que la expresión de 18 genes del locus DLK1-MEG3, 13 de los cuales son microARN, estaba reducida en THNF. De hecho, uno de estos microARN es capaz de inducir parada de ciclo celular en G2/M en células PDFS. Por tanto, la información disponible sobre este tema sugiere que el locus DLK1-MEG3, y en particular MEG3 podría actuar como supresor tumoral en THNF humanos.

Senescencia celular: un mecanismo relevante en adenomas hipofisarios. Papel de clusterina y PTTG

Como se apuntó anteriormente, una de las propiedades más conspicuas de los adenomas hipofisarios es el hecho de que, pese a ser a menudo agresivos y recidivantes, son casi exclusivamente tumores benignos, pues muy raramente se describen carcinomas hipofisarios, menos aún metastásicos. Esta observación ha llamado la atención de distintos grupos de investigación que han estudiado qué mecanismos tróficos tan singulares subyacen en este autocontrol endógeno de la proliferación en este tipo de tumores. En particular, el grupo de Melmed y Chesnokova[4,5] ha aportado valiosas pruebas acerca de la participación de elementos moleculares concretos en este fenómeno, y en presentaciones y revisiones recientes nos han ofrecido una perspectiva general del mismo que tratamos de resumir a continuación. Así, por ejemplo, han descubierto que los somatotropinomas humanos suelen presentar aneuploidía, daño del ADN y una elevación de la expresión del inhibidor de la Cdk p21, lo cual, según estos autores, conduce a una autocontención de la proliferación celular y a un fenómeno de senescencia celular, que son característicos de estos tumores. De forma similar, parece existir mecanismos que restringen el crecimiento de los THNF. De hecho, en un estudio sobre 36 THNF de origen gonadotrópico se constató que mientras que en todos se observa daño del ADN, la expresión de p21 es indetectable. Esta diferencia con los somatotropinomas es relevante además si se tiene en cuenta la expresión elevada de p16 en estos adenomas y al hecho de que más del 90% de ellos presenta una expresión citoplásmica marcada de clusterina, una proteína poco conocida en este contexto que está asociada, a su vez, con la inducción del inhibidor p15 en un 70% de los THNF y un 26% de los somatotropinomas. Estudios sobre modelos de células tumorales hipofisarias (gonadotropas murinas LβT2 y αT3), así como sobre el modelo de ratón transgénico αGSU, que sobreexpresa el gen *pituitary tumor transforming gene* (PPTG) de forma dirigida en gonadotropas, causando adenomas no funcionantes, han revelado que las células y los tumores estudiados sobreexpresan también clusterina y muestran signos de parada prematura del ciclo celular y de senescencia inducida por oncogenes. Así, se ha constatado una inducción de C/EBP, que son a su vez capaces de activar el promotor de la clusterina, la cual, subsiguientemente activa la expresión de p15 y p16, provocando la interrupción de la proliferación celular en las gonadotropas murinas. Por contra, cuando se

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

suprime la expresión de clusterina aumenta la proliferación de las gonadotropas. Curiosamente, al analizar un grupo de 12 carcinomas hipofisarios, estos autores comprobaron que 9 de ellos carecen de clusterina, lo que apoya su idea de que esta proteína puede contribuir a limitar la proliferación celular en los adenomas hipofisarios benignos y sugiere la existencia de mecanismos de control y restricción del crecimiento y la proliferación que pueden ser específicos para los distintos tipos celulares de la adenohipófisis.

Acromegalia

A pesar de que la acromegalia es una enfermedad poco frecuente, en los últimos años ha aumentado el número de publicaciones y comunicaciones en congresos sobre esta enfermedad. Ello es debido a los avances en el diagnóstico precoz que puede minimizar el efecto de las comorbilidades que se asocian a la enfermedad y que habitualmente se encuentran presentes en muchos casos al diagnóstico, así como a los avances en el tratamiento médico y la mejora de las técnicas quirúrgicas que permite un control más precoz de la enfermedad.

Los trabajos más relevantes del 2011 se han agrupado en diversas categorías: «Registros», «Comorbilidades», «Avances en el Tratamiento» y «Predictores de respuesta al tratamiento». Introduciendo como término de búsqueda en *PubMed* «Acromegaly« entre el 1-octubre del 2010 y 10 de septiembre del 2011 se han encontrado 238 trabajos, habiendo revisado los más novedosos y/o importantes; así mismo, se han consultado para el presente manuscrito los 37 pósters presentados en ECE 2011 y los 41 de ENDO 2011, y las sesiones de comunicaciones orales correspondientes.

Registros de acromegalia

En los últimos 10 años se han ido presentado registros nacionales de diferentes países sobre esta patología, en los que se analizan las características de los pacientes, métodos diagnósticos, manejo terapéutico y seguimiento. En este sentido en el último año, no se han presentado ningún registro nuevo, si bien es de destacar que en ENDO 2011 se presentaron datos relevantes sobre caracterización y manejo de la acromegalia a lo largo de 20 años en Vancouver. Así mismo, es de destacar la publicación de Fieffe et al. sobre prevalencia de diabetes en el registro francés de acromegalia[6]. Algunos trabajos publicados en este último año ponen énfasis sobre la necesidad de realizar cribado de acromegalia en pacientes con diabetes[7,8].

Comorbilidades

La acromegalia tiene un alto coste sanitario a causa de sus comorbilidades y de la necesidad de un seguimiento durante toda la vida. Una revisión que cubre los últimos 12 años ha demostrado que el control de la enfermedad mejora la clínica y reduce el gasto sanitario[9].

Se ha desarrollado un *software* que permite distinguir los rasgos faciales característicos de una persona que sufra acromegalia en relación a los de una persona sana. Esto podría permitir facilitar el diagnóstico de acromegalia y llegar a un diagnóstico precoz o más precoz, y así reducir la prevalencia de las comorbididades[10].

Un estudio de 84 acromegálicos seguidos durante hace 7 años[11], ha demostrado un elevado porcentaje de fracturas vertebrales, independientemente de los valores de densidad mineral ósea. Además otro estudio ha evidenciado una mayor prevalencia de fracturas vertebrales en varones acromegálicos diabéticos. En los casos activos la prevalencia es alta independientemente de la presencia de diabetes mellitus[12].

En los estudios de comorbilidad cardiovascular se destacan 2, el primero demostró que la falta de elasticidad arterial y no la presencia de aterosclerosis, como se pensaba en el pasado, podría ser otro factor de riesgo cardiovascular en estos pacientes[13]. El segundo, un estudio neurorradiológico incluyendo 152 casos, reporta que el aumento de GH está relacionado a un incremento de aneurismas saculares intracraneales en el polígono de Willis[14].

En los estudios de cáncer y acromegalia se destacan 2, el primero demostró que la presencia de micronúcleos en los linfocitos es un marcador de daño genético. En los pacientes acromegálicos está aumentado más del doble y se correlaciona con los valores de IGF-I. Esto podría ser un índice de inestabilidad genética debida al efecto de IGF-I[15]. El segundo ha estudiado la densidad mamaria de las mujeres acromegálicas. Estas tienen una densidad mamaria mayor que las controles, y está correlacionada positivamente con IGF-I y la duración de la enfermedad. La densidad mamaria es un factor de riesgo independiente de cáncer de mama, por lo que tener acromegalia puede ser un factor de riesgo adicional para desarrollar cáncer de mama[16].

En el Congreso de la ESE de Rotterdam hay que destacar una comunicación oral y 2 pósters. La comunicación oral evalúa el papel de los mastocitos y sus relaciones con la IGF-I. Los mastocitos están involucrados en el desarrollo de la glándula mamaria y controlados por IGF-I, y este a su vez es generado a nivel local en el tejido mamario y tiene rol permisivo en la acción de los estrógenos a nivel de la glándula[17]. Uno de los pósters reporta que los pacientes acromegálicos curados siguen teniendo una falta de elasticidad arterial[18] y el otro que el tratamiento de la acromegalia mejora la fertilidad en las mujeres, el 30% después de neurocirugía y el 70% durante la terapia médica consiguen el embarazo[19]. En el congreso de la ENDO, 2 pósters de un grupo español evidencian como los pacientes acromegálicos tienen problemas de memoria verbal y visual y los pacientes activos tienen peor rendimiento en los tests de memoria que los curados[20,21].

Avances en el tratamiento de la acromegalia

Entre las publicaciones más novedosas está un metaanálisis sobre el papel de la cabergolina en la acromegalia[22], un estudio con grandes limitaciones por la variabilidad en los grupos y tratamientos recibidos que concluye que la cabergolina tiene una eficacia modesta en la acromegalia. El efecto positivo también se observa en pacientes con PRL normal.

Se ha publicado un estudio de tratamiento prequirúrgico con 32 pacientes acromegálicos de novo en tratamiento con octreotide 20 mg/28 días durante 6 meses antes de la cirugía. Un tercio de los pacientes consiguen reducción

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

bioquímica y 2/3 una reducción tumoral significativa[23]. Otro trabajo versa sobre el tratamiento combinado de análogos de somatostatina y pegvisomant con buenos resultados y escasos efectos secundarios[24].

Tanto en la ENDO como en la ESE se han presentado los resultados del ACROSTUDY sobre 1.288 pacientes en tratamiento con pegvisomant, evaluando fundamentalmente la seguridad del tratamiento. Se detectó alteración de la función hepática en menos del 1% de sujetos con aumento de transaminasas 3 veces por encima del límite de la normalidad y un aumento del tamaño del adenoma en 30 pacientes, lo que supone un 3,2%[25].

En cuanto al tratamiento con análogos de la somatostatina, son novedosas las nuevas presentaciones de implantes de octreótida hidrogel con buenos resultados de seguridad y eficacia, y la presentación de una formulación oral de octreótida en ratones[26]. Es también de interés el ensayo realizado por Mercado et al. con el planteamiento de suspender el tratamiento con análogos en pacientes que llevan al menos 2 años controlados, con una estrategia similar a lo que se realiza con los prolactinomas, pero con un alto porcentaje de recidiva bioquímica en el caso de la acromegalia[27].

Se han presentado además 2 pósters sobre el uso de temozolamida en acromegalia[28] y otros con perspectivas de tratamiento futuro como el uso de toxina botulínica en modelos de ratas[29].

Predictores de respuesta al tratamiento

Como en cualquier otra patología, numerosos factores pueden influenciar en la elección de un tratamiento determinado en la acromegalia. Entre ellos cabe señalar: a) La propia patología tumoral de la acromegalia y sus características patogénicas y evolutivas; b) Por parte del paciente, su variabilidad individual debido a factores genéticos, enfermedades asociadas y comorbilidades, medicación concomitante y grado de cumplimiento terapéutico; c) Factores propiamente farmacológicos: famacocinética y farmacodinamia, interacciones, reacciones adversas y relación costo-beneficio, y d) Finalmente por parte del médico prescriptor, su conocimiento del proceso, grado de formación, experiencia y limitación económica del gasto farmacéutico. Los análogos de somatostatina continúan siendo la primera opción de tratamiento farmacológico por su eficacia, seguridad y experiencia de uso. La variabilidad en la respuesta a los análogos de somatostatina podría explicarse por la heterogeneidad de las series publicadas, preselección de los pacientes y por la diversidad en los métodos de determinación de GH e IGF-I. Pero también depende de los criterios de eficacia o control que se hayan definido así como la expresión y funcionalidad de los distintos subtipos de receptores (SSTR 1-5) presentes en el adenoma.

Se han propuesto diversos factores que pueden explicar la respuesta individual a los análogos de somatostatina y entre los que cabe destacar: edad y sexo, nivel de GH pretratamiento, concentraciones de GH e IGF-I a los 3 y 6 meses, test de supresión agudo de GH, masa tumoral (*debulking* previo al tratamiento farmacológico o no), radioterapia previa, *octreoscan*, histopatología (tumores con granulación densa), detección inmunohistoquímica del receptor subtipo 2 (SSTR2), presencia del oncogen gsp, dosis y duración del tratamiento. Hasta un 25% de los pacientes se consideran resistentes a los análogos de somatostatina definiendo la resistencia tanto a la falta de control bioquímico como de efecto antitumoral. Un nuevo predictor de la respuesta es el comunicado por Puig-Domingo et al.[30] basado en la imagen de la RM. Tras fracaso de la cirugía, los adenomas con imagen hiperintensa en T2 muestran una menor respuesta al tratamiento. Estos datos han sido también confirmados posteriormente por otros autores y los datos presentados en el ECE[31]. Finalmente, los factores genéticos también podrían influenciar la sensibilidad a la GH y por tanto la farmacodinámica de los fármacos específicos en la acromegalia. Así cabe destacar el trabajo de Bernabeu et al.[32] en el que se reporta que los portadores de una deleción del exón 3 del receptor de GH (d3-GHR) son más sensibles al tratamiento con pegvisomant, requieren una dosis un 20% menor para normalizar IGF-I y a la vez tardan menos tiempo en lograrlo por lo que se podría predecir una mejor respuesta en dichos sujetos. Estos hallazgos no han sido aún comprobados por otros autores, siendo necesarios estudios más amplios para su confirmación. Por último, otro interesante trabajo de Marazuela et al.[33] describe los factores asociados a los cambios de tamaño tumoral en sujetos acormegálicos tratados con pegvisomant.

Síndrome de Cushing

En lo relativo al síndrome de Cushing (SC) es de destacar que durante el 2011, aún en plena era de la medicina molecular, han sido números los datos publicados y comunicados sobre aspectos clínicos y terapéuticos, como sus formas de presentación, comorbilidades y mortalidad, dejando en un segundo plano la evaluación de distintas pruebas diagnósticas que otros años ha centrado el debate científico en este campo. La aparición de pasireótida y su indicación como tratamiento de la enfermedad de Cushing ha avivado el interés por el tratamiento médico de esta enfermedad, previamente relegado a un tercer puesto, tras la cirugía y la radioterapia. Junto a los trabajos que presentan los resultados obtenidos con pasireótida, y con temozolamida en los tumores más agresivos, hay también un renovado interés por los fármacos más clásicos, empleados ahora en combinación[34,35].

Novedades en el tratamiento farmacológico

A) Pasireótida[36–39]: se han presentado nuevos datos sobre eficacia y control de síntomas del ensayo fase III[38], con reducción significativa de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol LDL y peso. Por primera vez se muestran datos sobre la mejoría en la calidad de vida de forma cuantificada. Para conocer los mecanismos responsables de la hiperglucemia durante el tratamiento con pasireótida y la respuesta a los distintos tratamientos hipoglucemiantes se diseñaron 2 estudios en voluntarios sanos. En el estudio SOM230B2216 se objetivó que tras la sobrecarga oral de glucosa y *clamp* hiperglucémico, pasireótida incrementa la glucemia y reduce las concentraciones de insulina, GLP-1, GIP y glucagón. Durante el clamp euglucémico hiperinsulinémico se demostró que la pasireótida no afecta a la sensibilidad de la insulina. En el estudio SOM230 B2124 el área

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

bajo la curva de glucemia a los siete días se redujo de media 2, 10, 15 y 29% cuando la pasireótida se administraba junto a metformina, nateglinida, vildagliptina y liraglutida respectivamente, cuando se comparaba con la administración de pasireótida sola. Se confirmó que los inhibidores DPP-4 y los agonistas GLP-1 son los tratamientos más eficaces para resolver la hiperglucemia inducida por pasireótida[40,41].

Dentro de las publicaciones, destacar la de Castillo et al. sobre la eficacia de pasireótida en perros, donde se describen nuevos datos sobre su mecanismo de actuación y se demuestra su eficacia en controlar el tamaño tumoral[42].

B) Mifepristona: la mifepristona es un antagonista del receptor de corticoides que se encuentra en fase III de investigación para el tratamiento del SC y cuyos resultados se presentaron en ENDO 2011[43]. Se incluyeron 50 pacientes con SC (de ellos 43 con enfermedad Cushing), diferenciando 2 grupos en función de la presencia de DM2/intolerancia a la glucosa (IGT) (n = 29) o hipertensión arterial con o sin DM tipo 2/IGT (n = 21). La dosis de mifepristona osciló entre 300-1200 mg/d siendo la duración del tratamiento de 24 semanas. La respuesta quedaba definida como la consecución de una reducción del 25% en el área bajo la curva de glucosa en la sobrecarga oral de glucosa o 5 mm Hg en la TA diastólica. En el primer grupo la respuesta fue del 60% con una reducción significativa de la cifra de HbA1c (7,4 ±1,5 a 6,4 ± 1,2; [p < 0,001]), mientras que en el grupo de HTA la respuesta fue del 38%. Los efectos secundarios obligaron a suspender el tratamiento en 7 pacientes. Los más frecuentes fueron; gastrointestinales, fatiga, artralgias, cefalea, edemas, reducción de HDL, hipopotasemia y aumento del grosor endometrial. El empleo de mifepristona en el SC refractario a otros tratamientos parece producir una mejoría clínica y metabólica significativas con un perfil riesgo-beneficio aceptable.

C) Temozolamida: en el estudio multicéntrico francés[44] se concluye que la temozolamida puede ser útil en el tratamiento de adenomas hipofisarios agresivos o carcinomas pero que la actividad de MGMT no predice la respuesta al tratamiento. En uno de los simposia de ENDO Raverot et al. revisaron el papel de temozolamida analizando la respuesta descrita en la literatura en los 40 casos publicados. De ellos, 14 son productores de ACTH (6 carcinomas). La respuesta hormonal es del 61% y la respuesta tumoral del 64%. Temozolamida es el primer agente quimioterápico que ha demostrado actividad con un 60% de respuesta aunque algunos investigadores consideran que este resultado puede estar sobreestimado[45,46]. Se debe proponer en pacientes con carcinomas y tumores agresivos resistentes a tratamientos convencionales. Su respuesta se objetiva en los 3 primeros meses pero la respuesta inicial no garantiza el control a largo plazo del tumor.

D) Tratamientos combinados: en un estudio en el que se emplea de forma combinada mitotane, metirapona, y ketoconazol[47] se estudiaron 11 pacientes con SC ACTH-dependiente avanzado (4 casos de enfermedad de Cushing y 7 ectópicos) con el objetivo de conocer la eficacia y seguridad de esta triple combinación. Se objetivó mejoría clínica significativa con reducción rápida de cortisol libre urinario:. μg/24 h (853–22.605) a 50 μg/24 h (18–298) (P < 0,001) a las 24–48 h del inicio del tratamiento, manteniéndose el efecto durante el seguimiento. En 7 pacientes se suspendió ketoconazol y metirapona a los 3,5 meses manteniendo control de cifras de cortisol libre urinario únicamente con mitotane. Mitotane fue eficaz a concentraciones plasmáticas más bajas de las recomendadas para el tratamiento del carcinoma suprarrenal. Se logró intervenir a 5 pacientes (4 microadenomas hipofisarios y una secreción ectópica de ACTH inicialmente oculta) con remisión postoperatoria, recuperando 4 de ellos la función adrenal tras suspender mitotane, lo que supone una ventaja adicional frente a la suprarrenalectomía bilateral. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: gastrointestinales (63%), hipopotasemia y aumento significativo de colesterol LDL y GGT. La toxicidad hepática obligó a reducir la dosis de ketoconazol en 2 pacientes y a suspenderlo en uno de ellos. Cuando no es posible el tratamiento etiológico inmediato en el SC ACTH-dependiente por la gravedad del paciente, el tratamiento combinado con mitotane, metirapona y ketoconazol es una alternativa eficaz a la suprarrenalectomía bilateral.

Indicadores clínicos, morbimortalidad y SC subclínico

De todos los estudios publicados o presentados en congresos en el último año sobre el SC, un gran número de ellos se han centrado en la morbimortalidad asociada a la enfermedad activa, así como en la morbilidad residual de pacientes en remisión tras normalización hormonal, y en situaciones de SC subclínico (CS).

A) Indicadores clínicos: este año se han presentado y publicado los resultados del análisis del Registro Europeo de Cushing (ERCUSYN)[48–50]. Dicho análisis incluyó 481 pacientes con SC de 23 países que fueron divididos en 4 grupos etiológicos: SC de origen hipofisario (66%), adrenal (27%), ectópico (5%) y de otras etiologías (2%). La proporción de hombres en el ectópico fue mayor que en otros grupos, el grupo de adrenal tenía mayor edad que el hipofisario y la ganancia de peso fue más frecuente en mujeres que en hombres. La prevalencia de osteoporosis lumbar y la incidencia de fracturas vertebrales y costales fueron mayores en hombres que en mujeres. Las puntuaciones obtenidas en los test de calidad de vida no difirieron entre grupos. El proyecto ERCUSYN demuestra una presentación clínica heterogénea a nivel europeo, dependiendo del sexo y la etiología.

B) Morbimortalidad: En cuanto a la morbimortalidad, Clayton et al. en su estudio[51] de seguimiento a 50 años de 60 pacientes con SC encontró que la mortalidad total era el doble que la de la población general de Inglaterra (13 muertes, 9 debidas a enfermedad cardiovascular). Sin embargo, la de aquellos en remisión fue mucho más baja, siendo la presencia de hipertensión arterial y DM factores de peor pronóstico. Vitale et al.[52] revisaron la morbimortalidad de 66 pacientes atendidos en un hospital de Nápoles entre 1980 y 2010. La mortalidad global fue 12%, la de SC

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

hipofisario 7,5% y la de SC ectópico 50%. Las causas más frecuentes de muerte fueron infarto de miocardio, fallo cardíaco, renal y sepsis y las complicaciones sistémicas más frecuentes dislipidemia, hipertensión arterial, coagulopatía e intolerancia a la glucosa. Resultados y conclusiones similares fueron reportadas por Pivonello et al.[53] en 5.096 pacientes de centros de todo el mundo. De estos estudios se deduce que las situaciones señaladas como predisponentes de mortalidad en SC requieren ser monitorizadas cuidadosamente.

Eventos tromboembólicos: En relación a la coagulopatía en elSC, Manetti et al.[54] en su estudio prospectivo de 40 pacientes observó que presentaban un fenotipo hipercoagulante comparados con sujetos sanos, más marcado en aquellos no curados tras la cirugía que en aquellos en remisión. Stuijver et al.[55] analizaron la incidencia de trombosis venosa (TV) en 473 pacientes con SC antes del tratamiento y después de la cirugía. Como controles eligió pacientes operados por THNF. El riesgo de TV postoperatorio fue de 0% para los ACTH-independientes y 3,4% para los ACTH-dependientes. Por lo tanto, existe un mayor riesgo de TV en elSC, especialmente en enfermedad activa y poscirugía y son necesarias guías para orientar la profilaxis tromboembólica[56].

Cambios en el volumen del hipocampo y afectación neurocognitiva: La memoria verbal y visual y los volúmenes del hipocampo fueron evaluados por Resmini et al.[57,58] en 33 pacientes con SC y 34 sanos. Los pacientes con SC tuvieron peores resultados en REY5, *Retention Index, Total Recall Scores y Recognition*-A y B, y memoria visual retardada que los controles. En los 16 pacientes con puntuaciones patológicamente bajas de memoria se detectaron volúmenes del hipocampo disminuidos. Toffanin et al.[59] describieron un aumento significativo y selectivo en el volumen del hipocampo a los 12 meses de la cirugía transesfenoidal en 8 mujeres con enfermedad de Cushing. Ambos trabajos describen los efectos del hipercortisolismo endógeno en el hipocampo y los mejores métodos para detectarlos.

Calidad de vida: aunque van der Pas et al.[60] detectaron una mejoría en los tests de calidad de vida en pacientes con enfermedad de Cushing tras la remisión bioquímica, Tiemensma et al.[61,62] y Wagenmakers et al.[63] encontraron que los pacientes que habían sufrido un SC mostraban peor calidad de vida que la población general, incluso después de largos periodos en remisión, independientemente de la etiología del SC, tipo de tratamiento utilizado y déficits hormonales residuales, sugiriendo que en algunos casos las secuelas de la exposición prolongada a un hipercortisolismo grave pueden ser irreversibles.

C) SC subclínicos (CS): en relación al CS, Eller-Vainicher et al.[64] han demostrado que la presencia de 2 o más criterios entre cortisol libre urinario >70 μg/24 h, ACTH < 10 pg/ml, y el cortisol plasmático > 3,0 μg/dl tras un mg de dexametasona nocturno fue el mejor predictor de la mejoría de diversos parámetros metabólicos tras la extirpación del incidentaloma adrenal. Morelli et al.[65] han comunicado que el CS en el incidentaloma adrenal se asocian con un aumento en el riesgo de fracturas vertebrales y un deterioro progresivo de la calidad del hueso, en el primer estudio longitudinal publicado en este campo.

Prolactinoma

De los estudios publicados o presentados en congresos en el año 2011 sobre prolactinomas, la mayoría se centran en aspectos relacionados con la morbilidad, seguridad de los agonistas dopaminérgicos y novedades terapéuticas.

Morbilidad

A) Riesgo de cáncer en pacientes con hiperprolactinemia: según los resultados de varios estudios experimentales se ha sugerido que la PRL puede tener un papel en la tumorogénesis de varios cánceres y en especial del de mama y próstata. Sin embargo, hasta ahora existían pocos datos sobre riesgo de cáncer en pacientes con hiperprolactinemia. Berinder et al.[66] han publicado este año un estudio que valora el riesgo de cáncer en una cohorte de 969 pacientes con hiperprolactinemia comparado con un grupo control de 9.618 sujetos. Utilizaron el Registro de Cáncer Sueco para obtener la información sobre la aparición de casos de cáncer en estos pacientes. Encontraron un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con hiperprolactinemia (HR = 1,31), sobre todo debido a un aumento del riesgo de cáncer del tracto gastrointestinal superior en ambos sexos (HR = 3,69) y de tumores hematopoyéticos en mujeres (HR = 3,51). No encontraron un aumento del riesgo en cáncer de mama en mujeres (HR = 1,09), y en contra de lo previamente sugerido, un menor riesgo de cáncer de próstata en hombres (HR = 0,40). Una de las limitaciones del estudio es que no se pudo ajustar por factores de confusión como historia familiar de cáncer de mama, tabaquismo, consumo de alcohol o índice de masa corporal. Los resultados de este estudio acentúan la importancia del seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

B) Fracturas vertebrales: la hiperprolactinemia puede causar pérdida ósea, sin embargo, existen pocos datos sobre fracturas vertebrales en estos pacientes. Mazziotti et al.[67] en una publicación reciente evaluaron la prevalencia de fracturas vertebrales radiológicas en 78 mujeres con prolactinoma y 156 controles sanos. Se objetivó que la hiperprolactinemia se asociaba a una elevada prevalencia de fracturas vertebrales, en especial en mujeres posmenopáusicas y en aquellas con hiperprolactinemia sin tratar.

C) Riesgo de hipercoagulabilidad: ya es conocida la asociación entre hiperprolactinemia y agregación plaquetaria, pero no hay datos sobre alteraciones en la coagulación. Erem et al.[68] estudiaron en 22 pacientes con prolactinoma de diagnóstico reciente la relación entre PRL y diversos parámetros hemostásicos, comparándolos con 20 controles sanos. Se observó un aumento del recuento plaquetario, fibrinógeno, PAI-1 y descenso de TFPI en pacientes con prolactinoma. Este estado de hipercoagulabilidad podría aumentar el riesgo de aterosclerosis y complicaciones aterotrombóticas.

Tratamiento

A) Seguridad del tratamiento con agonistas dopaminérgicos: los datos de la literatura sobre la seguridad de la

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

cabergolina durante el embarazo y sus efectos en el desarrollo fetal son escasos. Un estudio publicado por Stalldecker et al.[69] analiza en 103 embarazos de 90 mujeres los posibles efectos adversos del tratamiento con cabergolina durante el primer trimestre de gestación. No encuentran diferencias significativas en la frecuencia de abortos espontáneos, partos pretérmino y malformaciones neonatales en comparación con otros estudios y con la población general. Lo que sí encontraron fueron 2 anomalías en el desarrollo de estos niños: epilepsia y trastorno generalizado del desarrollo, pero es poco probable que estén relacionados con las dosis (muy bajas), o con el tiempo de exposición (corto) a cabergolina. De todas formas, se necesitan estudios con series más amplias para confirmar la seguridad de cabergolina durante el embarazo y desarrollo posterior de estos niños.

La asociación reportada entre valvulopatía y tratamiento crónico con cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia es incierta, pero no hay nuevos datos que apoyen que el uso de bajas dosis como ocurre en el prolactinoma supongan un problema clínicamente relevante. Recientemente Gu et al.[70] investigaron si las expectativas del ecocardiografista podrían influir en el resultado. Para ello estudiaron 40 pacientes con prolactinomas en tratamiento con cabergolina (duración media 9 años). Los ecocardiogramas fueron randomizados a 2 grupos de ecocardiografistas: al grupo A les dijeron que «los pacientes eran controles» y al grupo B les dijeron que «los pacientes estaban en tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que pueden producir valvulopatía». En el grupo B se informaron más casos de regurgitación trivial y engrosamiento valvular que en el grupo A. Solo hubo un caso de regurgitación moderada asociada a restricción valvular, consistente con los efectos de cabergolina. Por tanto, el tratamiento a largo plazo y dosis bajas con cabergolina es raro que produzca valvulopatía, pero el sesgo del ecocardiografista puede llevar a sobreestimar los resultados de engrosamiento valvular y regurgitación trivial. En una revisión reciente de Colao et al.[71], y de acuerdo con la información anterior, recomiendan que todos los estudios que asocian cabergolina con valvulopatía deberían ser reanalizados y con la participación de cardiólogos que desconocieran la identidad de pacientes y controles.

B) Novedades terapéuticas: la temozolamida puede ser útil en el tratamiento de prolactinomas agresivos o carcinomas, aunque los márgenes de eficacia son bastante amplios[72]. También se están investigando nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de los prolactinomas como el receptor de estrógenos alfa[73] o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2)/ErbB2[74].

Cáncer de hipófisis

El cáncer de hipófisis es poco frecuente y, su pronóstico, pésimo. Aún se conoce poco sobre su patogenia molecular y sobre su tratamiento óptimo. La etiología de los carcinomas hipofisarios es desconocida aunque se cree que lo más probable es que deriven de tumores inicialmente benignos. La trasformación puede ser inducida por diversos procesos moleculares: aberraciones cromosómicas, oncogenes o alteraciones en genes tumorales supresores. El intervalo medio entre el diagnóstico de adenoma y la trasformación en carcinoma es de unos 7 años. Los marcadores pronósticos más importantes para el carcinoma hipofisario son la determinación de la proteína derivada de la mutación del gen p53 y el índice Ki-67 de proliferación celular. La presencia de p53 > 3% y/o ki-67 > 3% en un adenoma de hipófisis sugieren agresividad y debe alertar a los clínicos de la posibilidad de un carcinoma[75].

El tratamiento de elección para los carcinomas hipofisarios sigue siendo la cirugía precoz. La radioterapia (RT) parece controlar el crecimiento local de lesiones que posteriormente son diagnosticadas como carcinomas; sin embargo, es poco útil cuando se administra en carcinomas ya conocidos. La RT puede tener un papel paliativo pero no mejora el pronóstico de la enfermedad[76]. En general, los agonistas dopaminérgicos, aun empleando dosis altas, no son útiles en prolactinomas malignos. Tampoco se ha encontrado beneficio en carcinomas secretores de GH, ACTH o TSH. Tanto octreótida como lanreótida han logrado resultados variables en carcinomas secretores de GH, ACTH y TSH, pero en ningún caso han logrado controlar el crecimiento tumoral. No hay experiencia clínica empleando pegvisomant en carcinomas productores de GH, aunque podría normalizar las concentraciones de IGF-I. Tampoco hay experiencia aún con pasireótida. Se han usado varios protocolos de quimioterapia en carcinomas hipofisarios. Suelen tener poco efecto sobre el tamaño y la secreción tumoral y, solo en una minoría de pacientes, consiguen estabilización transitoria de la situación clínica.

La temozolamida es un agente alquilante especialmente útil en tumores de crecimiento lento. Se ha empleado con éxito en algunos carcinomas hipofisarios pero su potencial empleo debe ser validado en el futuro mediante ensayos clínicos controlados, randomizados y multicéntricos. Parece que la respuesta terapéutica guarda correlación inversa con los niveles de MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferasa) que pueden ser determinados por inmunohistoquimia, aunque este aspecto se halla sometido a controversia por los resultados no homogéneos de los pocos estudios llevados a cabo hasta la actualidad[77,78].

Estudio genético de los adenomas hipofisarios

La monoclonalidad y predisposición familiar encontrada en adenomas hipofisarios sugieren la existencia de factores genéticos subyacentes pero se desconocen los procesos moleculares implicados. Tampoco se sabe si debe realizarse estudio genético en adenomas hipofisarios aparentemente esporádicos. Hay descritas unas 1.300 mutaciones diferentes del gen supresor tumoral MEN1 (menina) localizado en el cromosoma 11q13. A pesar de ello, en el 20-30% de casos de MEN1 no se encuentran mutaciones en menina pero la alteración genética podría localizarse en otro cromosoma.

Las ratas con síndrome MENX presentan una duplicación CDKN1B de 8 pares de bases en el exón 2 (G177fs) que modifica el ARNm encargado de la transcripción de la proteína p27 y tienen un fenotipo similar al de los pacientes con MEN1 y MEN2. Se desconoce si esa mutación en humanos predispone a tumores neuroendocrinos pero ya se ha

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

diagnosticado en pacientes con MEN1, en familias con tumores neuroendocrinos y en hiperparatiroidismos primarios «aislados». La importancia del modelo MENX radica en que podría emplearse en ensayos clínicos orientados a conseguir tratamientos adecuados para tumores neuroendocrinos.

El mecanismo de tumorogénesis dependiente de p27 es desconocido. La p27 podría alterar las células progenitoras y estas, posteriormente, ser responsables de proliferación e inmadurez celular. Se pensaba que el gen PTTG podría actuar inicialmente como oncogen permitiendo posteriormente la acción de p27. Sin embargo, un estudio reciente realizado por Chen et al.[79] sugiere que la sobreexpresión de RNAmPTTG presente en los adenomas hipofisarios es un mecanismo epigenético y no un factor fundamental en la tumorogénesis hipofisaria.

En el 15-40% de adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA) y en adenomas esporádicos sin agregación familiar se han detectado mutaciones del gen regulador de la proteína que actúa sobre el receptor aril-hidroacarbonado (AIP). Cuando están presentes parece que la penetrancia del síndrome es mayor. Aunque las opciones terapéuticas son similares en adenomas hipofisarios esporádicos o familiares, es importante reconocer estos últimos porque suelen aparecer en personas más jóvenes y tienden a ser más agresivos, en especial los FIPA con mutación AIP. Seguimos sin disponer de información suficiente sobre a quién realizar cribado genético y qué método emplear, pero parece muy razonable buscar mutaciones AIP en familiares–por lo menos familiares de primer grado– de pacientes con FIPA y en pacientes con adenomas hipofisarios aparentemente esporádicos pero agresivos y diagnosticados antes de los 30 años. Si se detectase una mutación AIP se podría realizar seguimiento bioquímico y hacer, al menos, una RM hipofisaria con una cierta periodicidad. La frecuencia adecuada de las revisiones, la relación coste-efectividad de estos estudios y el riesgo de desarrollar adenomas de hipófisis en portadores asintomáticos son desconocidos[80–83].

Incidentalomas hipofisarios y tumores no funcionantes

Los incidentalomas hipofisarios son lesiones hipofisarias no sospechadas previamente y descubiertas al realizar un prueba de imagen por otro motivo. La mayoría son adenomas y de estos, el mayor porcentaje corresponde a tumores no funcionantes (TNF). El diagnóstico de estas lesiones no sospechadas, enfrenta al paciente y al endocrinólogo con una serie de preguntas que requieren respuestas basadas en información contrastada.

La prevalencia de los incidentalomas hipofisarios (10% en estudios radiológicos), es superior a la de adenomas hipofisarios descrita en estudios transversales de población (78–94/100.000), lo que plantea un interrogante sobre cuántos ocasionarán problemas. La publicación de la nueva guía clínica de la *Endocrine Society* para el diagnóstico y tratamiento de los incidentalomas hipofisarios y de sendos metaanálisis sobre la historia natural y los resultados del tratamiento quirúrgico de los THNF, ha intentado responder a esta pregunta[84–86].

La Guía de la *Endocrine Society* recomienda: 1) Evaluación inicial incluyendo historia y exploración clínica completas, realización de RM de la hipófisis si no se dispone previamente de ella, estudio hormonal para descartar hipersecrección e hipofunción y exploración del campo visual si la lesión contacta o está cercana al quiasma; 2) Tratamiento quirúrgico si existiesen defectos campimétricos, oftalmoplejia o compromiso neurológico; cercanía al quiasma o vías ópticas; o apoplejía hipofisaria con afectación visual; 3) Seguimiento clínico de los pacientes que no cumplen criterios quirúrgicos, incluyendo realización de RM, evaluación hormonal y de campo visual en lesiones cercanas al quiasma a los 6 meses y después anualmente en los macroadenomas. En microadenomas se aconseja realizar RM anual y posteriormente con menor frecuencia.

En los metaanálisis sobre TNF[85,86], los trabajos existentes revisados poseen una calidad baja de evidencia científica (series retrospectivas con grupos heterogéneos y seguimiento menor de 5 años). Sin embargo, es cierto que reflejan una experiencia clínica extensa y que permiten extraer algunas conclusiones útiles para la práctica clínica. Los TNF muestran en su mayoría escasas complicaciones (crecimiento, apoplejía hipofisaria, déficits visuales u hormonales) en su evolución natural, que son más comunes en las lesiones mayores (>10 mm) y sólidas. El tratamiento quirúrgico se acompaña de pocas complicaciones, mejora los problemas visuales, pero no los déficits hormonales[87]. La radioterapia posquirúrgica previene las recidivas en tumores que no se han extirpado completamente[88,89].

TSH-omas y otras lesiones hipofisarias

El diagnóstico diferencial y manejo de las lesiones de la región selar de presentación poco frecuente puede constituir en ocasiones un reto para el clínico. Una revisión amplia (1.469 intervenciones quirúrgicas hipofisarias), encuentra una frecuencia de lesiones selares no adenomatosas de un 7,9%[90]. Las lesiones quísticas son las más frecuentes, seguidas de neoplasias benignas, tumores malignos (principalmente metástasis) y lesiones inflamatorias. Alteraciones visuales y cefalea son los síntomas de presentación más habituales. La alteración hormonal más frecuente es la hiperprolactinemia, seguida de hipogonadismo e hipoadrenalismo secundarios. Aunque posean características radiológicas típicas, en muchas ocasiones las imágenes son similares a la de los adenomas hipofisarios, dando lugar a diagnósticos preoperatorios erróneos. La cirugía mejora los síntomas de compresión local y la hiperprolactinemia.

Los abscesos hipofisarios presentan con frecuencia diabetes insípida. Los síntomas infecciosos no siempre son evidentes. En ocasiones pueden responder a tratamiento antibiótico exclusivo. Los déficits hipofisarios no se suelen recuperar con el tratamiento[91].

Un estudio prospectivo en población pediátrica con craneofaringioma, ha asociado la disminución del riesgo de recurrencia posquirúrgica a extirpación completa preservando las estructuras hipotalámicas o resección incompleta seguida de radioterapia adyuvante. El tratamiento con GH no aumenta el riesgo de recidiva[92,93]. El aumento de la mortalidad en adultos con craneofaringioma parece asociado a la presencia de hidrocefalia antes del tratamiento, comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, HTA, síndrome de apnea obstructiva del sueño y diabetes insípida asociada

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

a adipsia. No han encontrado relación con el déficit de GH o el tratamiento sustitutivo de este déficit[94].

Las hipofisitis son lesiones selares de difícil diagnóstico prequirúrgico, que pueden llegar a requerir estudio histológico para su confirmación[95]. Se ha descrito recientemente un tipo de hipofisitis por IgG4, estableciendo una serie de criterios para su diagnóstico clínico, lo que evitaría la necesidad de cirugía transesfenoidal, pues esta entidad responde a tratamiento glucocorticoideo[96].

Los *TSH-omas* forman también parte de este grupo por su rareza (menos del 2% de los adenomas hipofisarios) y la dificultad diagnóstica que representan. El diagnóstico de los *TSH-omas* ha mejorado en las últimas décadas gracias al uso de métodos ultrasensibles para la determinación de TSH, lo que permite su detección en estadios más precoces[97]. Suelen presentar una repuesta excelente al tratamiento con análogos de somatostatina tanto en la restauración del eutiroidismo como en el volumen tumoral[98]. Ambas circunstancias han mejorado tanto los resultados quirúrgicos como el pronóstico de estas lesiones. Parece que una relación elevada de receptores SSTR5/SSTR2 en estos tumores, puede predecir la respuesta favorable a dichos análogos. La hipersecrección de TSH podría estar en relación con la expresión aberrante de la isoforma β del receptor de la tiroxina[99].

Nuevos aspectos sobre la etiología del hipopituitarismo y morbimortalidad asociada

El hipopituitarismo, definido como el déficit de una o más hormonas de la hipófisis anterior o posterior, ha aumentado su incidencia en la última década probablemente en parte como resultado de la investigación de la función hipofisaria en más situaciones patológicas que las que se venían realizando hasta ahora. Por otra parte, la publicación de los estudios de seguimiento a largo plazo del hipopituitarismo bajo tratamiento hormonal sustitutivo, permite avanzar en el conocimiento de los beneficios de dicho tratamiento sobre la morbimortalidad en esta enfermedad.

La principal causa de hipopituitarismo continúan siendo los tumores hipofisarios, principalmente los no funcionantes y su tratamiento, pero hoy sabemos de la existencia de nuevos casos relacionados con hemorragias subaracnoideas, traumatismos craneoencefálicos[100–102] o radioterapia por tumores hipofisarios[103] y no hipofisarios; esta última situación es más reconocida que las otras dos. Todo ello ha conducido a un incremento de casos nuevos cada año, superior a lo observado en la década de los 90. Por otra parte, en el hipopituitarismo idiopático a menudo subyacen mutaciones de distintos genes[104–107], mecanismos autoinmunitarios[108] o complicaciones perinatales.

En el hipopituitarismo están aumentados la prevalencia de síndrome metabólico y los índices de riesgo cardiovascular, así como la mortalidad de origen cardiovascular y cerebrovascular[109]. También existe mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias. La causa del hipopituitarismo puede influir en el riesgo vascular. Así, el riesgo de síndrome metabólico y enfermedad vascular permanecen elevados en la enfermedad de Cushing tratada con éxito[110]. Por otra parte, la radioterapia puede dañar los pequeños vasos, contribuyendo al incremento del riesgo cerebrovascular. Las dosis sustitutivas empleadas de hidrocortisona y de levotiroxina así como de hormonas sexuales, difíciles de monitorizar en el hipopituitarismo, también pueden aumentar el riesgo vascular. El tratamiento sustitutivo con GH puede contribuir a reducir este riesgo ya que mejora la composición corporal y el perfil lipídico, modula la función endotelial y mejora los índices de riesgo cardiovascular[111,112]. En los estudios a largo plazo el tratamiento con GH no se asocia a un aumento en la incidencia de diabetes[113,114]. Tampoco se ha asociado a un incremento en la recidiva de patología hipofisaria o nuevas neoplasias. Sin embargo, estos estudios todavía no han permitido obtener datos sobre los efectos del tratamiento con GH sobre la mortalidad de origen cardiovascular.

Tumores neuroendocrinos

Aunque su frecuencia es baja, la incidencia de los tumores neuroendocrinos (TNE) se ha multiplicado en los últimos años, especialmente debido a los avances en las técnicas de imagen y endoscopia, lo que permite una detección más precoz. Aun con ello, en la mayoría de casos, el diagnóstico llega con la enfermedad ya diseminada. Así como en 2010, la gran novedad sobre el tema la constituyó la nueva clasificación de la OMS, en 2011 la novedad importante es la publicación de los resultados de ensayos clínicos con sunitinib y everolimus en pacientes con TNE avanzados pancreáticos y con síndrome carcinoide, con resultados esperanzadores[115–121]. Los estudios RADIANT-2 y 3 con everolimus evidenciaron una mayor supervivencia libre de progresión, de aproximadamente unos 6 meses, en los grupos con tratamiento activo frente a placebo. El ensayo con sunitinib obtuvo resultados similares. En los tres ensayos los efectos adversos fueron en su mayoría de grado 1-2 y soportables reduciendo dosis.

Otro aspecto a destacar entre las novedades de los TNE son los avances en la terapia con radionúclidos, con la publicación de los estudios del grupo holandés del Erasmus Medical Center de Rotterdam. El 177Lu-DOTA-octreotato se utilizó en 265 pacientes con TNEs gastrointestinales o bronquiales avanzados[122]. La supervivencia libre de progresión fue de 40 meses, con respuestas parciales en el 28% y estabilización de la progresión en un 50% casos. Por primera vez, el estudio incluyó un cuestionario de calidad de vida. Los pacientes mejoraron en las esferas sociales, emocionales, el insomnio y la anorexia, especialmente, entre aquellos en los que el tumor se redujo. El mismo grupo ha publicado cómo el tratamiento con análogo de somatostatina marcado reduce los episodios de hipoglucemia grave en insulinomas malignos[123].

Actualmente, siguen en marcha varios nuevos ensayos con everolimus asociados a análogos de somatostatina, a inhibidores de la tirosincinasa, a antiangiogénicos o a quimioterápicos como la temozolomida, que junto a un tratamiento quirúrgico agresivo del tumor primario y de las metástasis (resección, embolización y quimioembolización entre otros) o a tratamientos con radionúclidos, probablemente mejorarán a más largo plazo la supervivencia de los pacientes con TNE.

Respecto a feocromocitomas y paragangliomas (FP), durante el 2011 es de destacar la presentación del trabajo del grupo de Dresden, con una serie de 365 pacientes[124–126].

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Eisenhofer presentó en el ECE y en la ENDO datos relevantes sobre la posibilidad de utilizar el patrón secretor de dichos tumores, midiendo metanefrinas libres en plasma, para iniciar el estudio genético en una u otra mutación. Los pacientes con FP asociado a síndromes hereditarios presentan aumentos en distintas metanefrinas según los síndromes y en particular de la determinación de metoxitiramina en los paragangliomas con mutaciones SDHB o SDHD la metoxitiramina. En cuanto al diagnóstico morfológico de FP, el grupo de Timmers et al. en el NIH de Bethesda presentó también en ambas reuniones un amplio estudio con 216 pacientes con FP[127,128], que fueron evaluados para establecer la sensibilidad y especificidad en la localización y estadificación de varias pruebas diagnósticas: 18F-FDG-PET, TC, RM y 123 I-MIBG. En tumor localizado las técnicas convencionales (TC/RM) resultaron más sensibles mientras que la especificidad fue superior con el PET que con MIBG. Se pudieron establecer valores de captación con la tomografía por emisión de positrones para distinguir entre glándulas normales y tumorales, con el 100% de sensibilidad y especificidad.

Novedades en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos

El único tratamiento curativo de los TNE es la cirugía radical del tumor primario. No obstante, como la mayoría de TNE se diagnostican en estadios avanzados, su efecto suele ser paliativo, aun considerando la cirugía sobre las metástasis hepáticas. El comportamiento de estos tumores en cuanto a la respuesta al tratamiento farmacológico varía según sus características patológicas, por lo que es muy importante clasificar cada tumor según su grado de diferenciación (porcentaje Ki 67, índice mitótico) y estadio de diseminación, para indicar el tratamiento más adecuado y así obtener la mejor respuesta y evitar toxicidad innecesaria.

La mayoría de TNE son bien diferenciados (grado de proliferación bajo o intermedio), lo que los hace escasamente respondedores a la quimioterapia tradicional citotóxica. Por ello, en los TNE bien diferenciados la quimioterapia citotóxica debería reservarse para fases en que el tumor modifica su comportamiento clínico-biológico y acelera su agresividad. Los análogos de la somatostatina se han venido usando para el control de la sintomatología, habiéndose constatado también beneficios en cuanto a reducción de la progresión por su efecto antiproliferativo. Como la gran mayoría de TNE presentan un incremento de factores de crecimiento y de la expresión de sus receptores, así como disregulación de las vías de señalización posreceptor, se han diseñado y generado fármacos que actúan bien inhibiendo dichos factores de crecimiento (anticuerpos monoclonales) o sus receptores, o bien las vías de señalización de los mismos o de la vía m-TOR. Estos fármacos producen fundamentalmente la estabilización o falta de progresión más que la reducción tumoral.

En los últimos años se han puesto en marcha diversos estudios en fase II y III con estos fármacos, solos o en combinación. Durante 2011 se han presentado resultados de 2 estudios en fase III con everolimus (inhibidor de m-TOR), los estudios RADIANT-2 y 3, que se resumen a continuación:

a) RADIANT-2: incluyó 429 pacientes con TNE avanzados de grado bajo o intermedio y sintomatología atribuida a síndrome carcinoide, con progresión tumoral confirmada radiológicamente en los últimos 12 meses, que fueron randomizados a doble-ciego a tratamiento con everolimus 10 mg/d más octreótido LAR 30 mg/28 días (n = 216) o placebo + octreótido LAR 30 mg/28 d (n = 213). La supervivencia media en situación libre de progresión fue mayor para el grupo everolimus (16,4 frente a 11,3 meses en el grupo placebo), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Los efectos secundarios observados más frecuentes fueron estomatitis, *rash*, fatiga y diarrea, que en la mayoría de casos fueron de una gravedad leve-moderada[115–117].
b) RADIANT-3: incluyó 410 pacientes con TNE pancreáticos avanzados de grado bajo o intermedio, con progresión confirmada radiológicamente en los últimos 12 meses, que fueron randomizados a doble-ciego a tratamiento con everolimus 10 mg/d (n = 207) frente a placebo (n = 210). La situación libre de progresión media fue de 11 meses para el grupo everolimus comparado con 4,6 meses del grupo placebo (prolongación de la situación libre de progresión de 6,4 meses), que representa un 65% de reducción de riesgo estimado de progresión o muerte. A los 18 meses la proporción de pacientes libres de progresión fue 34 frente 9%. Los efectos adversos más frecuentes fueron leves-moderados (grado 1 y 2): estomatitis 64 frente a 17%, rash 49 frente a 10%, diarrea 34 frente a 10%, fatiga 31 frente a 14%, infecciones 23 frente a 6%. La proporción de abandonos relacionados con efectos secundarios fue del 13,3 frente a 2,0%[118–120].

También a lo largo del año 2011 se ha publicado el resultado de un ensayo en fase III de tratamiento de TNE con sunitinib[121], un inhibidor de tirosincinasa de receptores VEGFR y PDGFR, implicados en la angiogénesis y en la proliferación celular tumoral. En dicho estudio 171 pacientes con TNE pancreáticos avanzados, con progresión confirmada radiológicamente en los últimos 12 meses, se randomizaron a doble-ciego a tratamiento con sunitinib 37,5 mg/d o a placebo. El estudio fue suspendido por un comité independiente antes de finalizar la inclusión de pacientes inicialmente prevista ante la evidencia de diferencias entre ambos grupos. La media de situación libre de progresión fue de 11,4 meses en el grupo sunitinib frente 5,5 meses en el grupo placebo. La proporción de respuesta objetiva fue 9,3 frente a 0%. En el momento del cierre del estudio se habían registrado 9 muertes (10%) en el grupo sunitinib, frente 21 (25%) en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo sunitinib fueron diarrea, náuseas, vómitos y astenia.

Patrón de secreción de los feocromocitomas/paragangliomas: su utilidad más allá del diagnóstico bioquímico

El 75% de los feocromocitomas/paragangliomas son esporádicos; el 25% restante, y hasta 40% de los casos de inicio en la infancia, forma parte de diversos síndromes hereditarios trasmitidos con patrón autosómico dominante: la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2A y MEN2B), la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

1(NF1), y los síndromes de paraganglioma-feocromocitoma familiar debidos a mutaciones germinales de los genes de las subunidades B, C y D de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa y como componentes de la triada de Carney y el síndrome de Carney-Stratakis. Al menos el 25% de los pacientes con feocromocitomas supuestamente esporádicos pueden, aún en ausencia de historia familiar evidente, presentar mutaciones germinales de alguno de los genes que confieren susceptibilidad a desarrollar estos tumores. Sin embargo, no se considera indicado realizar el estudio de todos estos genes en todos los pacientes con feocromocitomas o paragangliomas. Una cuidadosa historia familiar, la presencia de otras entidades asociadas en el paciente o sus familiares, y el patrón bioquímico de secreción de catecolaminas pueden determinar si se debe realizar estudio genético, y cuál es la afectación más probable, por la que se debe iniciar el estudio. Se sabe que el feocromocitoma presente en el síndrome MEN2A y en la neurofibromatosis tipo 1 secreta tanto adrenalina como noradrenalina, mientras que en la enfermedad de von Hippel-Lindau predomina la noradrenalina; todos ellos son prácticamente siempre suprarrenales, y a menudo existe una clara agregación familiar. Por otra parte, los paragangliomas relacionados con las mutaciones de la succinato-deshidrogenasa B, que raramente tienen historia familiar positiva, secretan noradrenalina y a menudo dopamina, y tienen localizaciones extrasuprarrenales, además de una elevada prevalencia de malignidad. Una vez identificada la mutación, se debe realizar el estudio familiar para identificar a los portadores tributarios de seguimiento.

La variabilidad de fenotipo bioquímico de estos tumores hace que ningún parámetro ofrezca una precisión diagnóstica del 100%. Actualmente se recomienda la valoración de los metabolitos O-metilados (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24 horas o en plasma. Es aconsejable que el estudio plasmático se haga tras 30 minutos en posición supina. Debido a la elevada sensibilidad de las metanefrinas plasmáticas libres, determinadas por inmunoensayo enzimático (>90%), un resultado normal permite descartar el feocromocitoma, excepto en casos de sospecha clínica clara o de susceptibilidad genética conocida. Algunos tumores, y especialmente los menos diferenciados, pueden secretar dopamina de forma predominante, por lo que para su detección es necesario determinar este parámetro que presenta una gran variabilidad y es de difícil interpretación, o bien su metabolito O-metilado, la metoxitiramina, habitualmente no incluidos en la valoración analítica de centros no superespecializados. Se ha postulado la utilidad de ciertos marcadores plasmáticos de tumores neuroendocrinos como la cromogranina A o la enolasa neuronal-específica, pero su utilidad en el diagnóstico o seguimiento no está aún establecida.

En estudios recientes se han relacionado distintos patrones del fenotipo bioquímico con determinadas mutaciones asociadas al síndrome de paraganglioma familiar. Dado que a menudo es necesario investigar varios genes para detectar la base molecular del síndrome, Eisenhofer et al. han estudiado[124,125] las concentraciones plasmáticas de metanefrinas, normetanefrinas y metoxitiramina en 173 pacientes con los siguientes diagnósticos: 38 afectos de MEN2, 10 con NF1, 66 con von Hippel-Lindau y 59 con mutaciones de la enzima succinato-deshidrogenasa B o D. Todos los pacientes con MEN2 y NF1 presentaban incrementos de metanefrina plasmática indicativos de producción de adrenalina. En los pacientes con von Hippel-Lindau prácticamente solo se observaron aumentos de normetanefrina, reflejo de la secreción de noradrenalina. En el 70% de los pacientes portadores de mutaciones de la enzima succinato-deshidrogenasa B o D se encontró un incremento de metoxitiramina, sola o asociada a otros metabolitos. El valor discriminativo de este patrón bioquímico combinando metanefrina y normetanefrina fue del 99% para MEN2 y NF1, respecto a von Hippel-Lindau, la enzima succinato-deshidrogenasa B o D. En cuanto a los valores de metoxitiramina, permitieron discriminar a los casos de la enzima succinato-deshidrogenasa B o D de los portadores de von Hippel-Lindau en un 78% adicional. Por lo tanto, la incorporación de la determinación de metoxitiramina al estudio de nefrinas plasmáticas, en casos seleccionados, puede ser una herramienta coste-efectiva previa a emprender la búsqueda de la causa genética en el síndrome de feocromocitoma-paraganglioma familiar. Además, la metoxitiramina puede ser el único marcador bioquímico útil en feocromocitomas/paragangliomas malignos, o bien en paragangliomas aparentemente no secretores pero asociados a episodios de hipotensión arterial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Novartis Oncology y en particular a Montserrat Gilabert por la ayuda recibida en la realización de la reunión científica del GNE de la SEEN.

Bibliografía

Investigación translacional

1. Tagliati F, Gentilin E, Buratto M, Molè D, Degli Uberti EC, Zatelli MC. Magmas, a gene newly identified as overexpressed in human and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas, protects pituitary cells from apoptotic stimuli. Endocrinology. 2010;151:4635–42.
2. Cheunsuchon P, Zhou Y, Zhang X, Lee H, Chen W, Nakayama Y, et al. Silencing of the Imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Am J Pathol. 2011;179:2120–30.
3. Zhang X, Zhou Y, Klibanski A. Isolation and characterization of novel pituitary tumor related genes: a cDNA representational difference approach. Mol Cell Endocrinol. 2010;326:40–7.
4. Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Toledano Y, et al. Lineage-specific restraint of pituitary gonadotroph cell adenoma growth. PLoS One. 2011;6:e17924.
5. Chesnokova V, Melmed S. Pituitary senescence: the evolving role of Pttg. Mol Cell Endocrinol. 2010;326:55–9.

Acromegalia

6. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry and the French Acromegaly Registry. Eur J Endocrinol. 2011;164:877–84.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

7. Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. Pituitary. 2011;14:217–21.
8. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic vale of acromegaly disease control. Pituitary. 2011;14:284–94.
9. Miller RE, Learned-Miller EG, Trainer P, Paisley A, Blanz V. Early diagnosis of acromegaly: computers versus clinicians. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75:226–31.
10. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, Roemmler J, Stalla GK, Sievers C, et al. A Novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2074–80.
11. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, et al. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. Endocrine. 2011;40:102–8.
12. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, Zillikens MC, van Meurs JB, Rivadeneira F, et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. Eur J Endocrinol. 2011;164:475–83.
13. Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, Schofield RE, Balakrishnannair S, Herbert A, et al. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1486–92.
14. Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, et al. Increased Rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1292–300.
15. Hamurcu Z, Cakir I, Donmez-Altuntas H, Bitgen N, Karaca Z, Elbuken G, et al. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of patients with acromegaly. Metabolism. 2011;60:1620-6.
16. Tagliafico A, Calabrese M, Tagliafico G, Resmini E, Martinoli C, Rebora A, et al. Increased mammographic breast density in acromegaly: quantitative and qualitative assessment. Eur J Endocrinol. 2011;164:335–40.
17. Ameri P, Yozgat Y, Ruan W, Murialdo G, Besmer P, Ferone D, et al. IGF1 promotes survival of mast cells and regulates their number in the developing mammary gland. European Congress of Endocrinology. 2011 [OC3.5].
18. Karatay E, Cakal E, Gonulalan Dogan M, Colak-Bozkurt N, Ozbek M, et al. Evaluation of aortic stiffness in the acromegaly patients with remission. European Congress of Endocrinology Endocrine abstracts. 2011;26:201.
19. Grasso LFS, Galdiero M, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Fertility rate in acromegalic women: a single center experience on 70 patients before and after treatment. European Congress of Endocrinology Endocrine Abstracts. 2011;26:257.
20. Martin-Rodríguez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Torres-Vela E, Benito-Lopez P, et al. Cognitive status in acromegaly: possible recovery after successful treatment. ENDO. 2011 [P1-416].
21. Madrazo-Atutxa A, Martin-Rodríguez JF, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Torres-Vela E, Benito-Lopez P, et al. Memory complaints in acromegaly and their relationship to quality of life and emotional status. Endo. 2011 [P1-417].
22. Maison P, Sandret L, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a metameta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96:1327–35.
23. Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen Ø, Skeie S, et al. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74:736–43.
24. Madsen M, Poulsen PL, Ørskov H, Møller N, Jørgensen JOL. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (sa) in sa-responsive acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2405–13.
25. Van der Lely AJ, Lundgren F, Biller BMK, Brue T, Cara J, Ghigo E, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant (Somavert): cross-sectional observations from ACROSTUDY, a post-marketing, international, safety, surveillance study. European Congress of Endocrinology. 2011 [P-254].
26. Chieffo C, Ryan M, Bai S, Hu X, Decker S, Quandt H, et al. Octreotide pharmacokinetics and biochemical control of acromegaly using a subcutaneous octreotide hydrogel implant. European Congress of Endocrinology. 2011 [P-251].
27. Gonzalez B, Vargas G, Espinosa de los Monteros A, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly. Arch Med Res. 2011;42:48e52.
28. Steele C, Rocarolli F, Baborie A, Syed N, Husband D, Das KSV, et al. Aggressive sparsely granulated somatotroph adenoma of the pituitary responding favorably to temozolamide. ENDO. 2011 [OR 36-6].
29. Somm E, Martinez A, Marks P, Toulotte A, Bonnet N, Ferrari S, Huppi PS, et al. SXN101742, a Botulinum Toxin-Derived Targeted Secretion Inhibitor (TSI) inhibits GH synthesis and secretion: a new concept for the management of acromegaly. ENDO. 2011 [P1-413].
30. Puig-Domingo M, Resmini E, Gómez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4972–8.
31. Heck A, Ringstad G, Casar-Borota O, Fougner SL, Hald J, Ramm-Pettersen J, et al. The value of T2 weighted MR-imaging for stratification to medical therapy in newly diagnosed acromegaly. European Congres of Endocrinology. Endocrine Abstracts. 2011;26:253.
32. Bernabeu I, Álvarez-Escolá C, Quinteiro C, Lucas T, Puig-Domingo M, Luque-Ramirez M, et al. The exon 3-deleted growth hormone receptor is associated with better response to pegvisomant therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:222–9.
33. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Álvarez-Escolá C, Manzanares R. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:251–9.

Síndrome de Cushing

34. Bertagna XY, Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease: safety & efficacy. ENDO. 2011. CMF14.
35. Raverot G. Recent advances in diagnosis and treatment of aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. ENDO. 2011:S68–71.
36. Boscaro M, Zhang Y, Sen K, Maldonado M, Schoenherr U, Findling JW. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide (SOM230): results from a phase II extension. ENDO. 2010. p. 1–274.
37. Libé R, Guignat L, Baundry C, Bisot-Locard S, Hughes G, Maldonado M, et al. Results of long-term treatment (6 years) with the multireceptor targeted somatostatin analogue pasireotide in a patient with Cushingĭs disease. Pituitary. 2011. P40.
38. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al., on behalf of the Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide (SOM230) provides clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from a large, 12-month, randomized-dose, double-blind, Phase III study. ENEA. 2010. OC1.7.
39. Pivonello R, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schienherr U, et al. Improvement in clinical signs and symptoms of Cushingĭs disease following 12 monthsĭ pasireotide therapy. European Congress of Endocrinology. 2011. P284.
40. Henry RR, Mudaliar S, Hermosillo-Resendiz K, Ligueros-Saylan M, Chenji S, Golor G. Mechanism and

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

management of hyperglycemia associated with pasireotide: Results from studies in healthy volunteers. European Congress of Endocrinology. 2011. P260.
41. Henry RR, Mudaliar S, Wetli-Hermosillo K, Ligueros-Saylan M, Chenji S, Golor G. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. ENDO. 2011. P 3-274.
42. Castillo V, Theodoropoulou M, Stalla J, Gallelli MF, Cabrera-Blatter MF, Haedo MR, et al. Effect of SOM230 (pasireotide) on corticotropic cells; action in dogs with Cushing's disease. Neuroendocrinology. 2011;94:124–36.
43. Fleseriu M, Biller B, Findling JW, Molitch M, Schteingart D, Gross C. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with refractory cushing syndrome: results from the study of the efficacy and safety of mifepristone in the treatment of endogenous Cushing syndrome (SEISMIC). ENDO. 2011. OR09–5.
44. Raverot G, Sturm N, De Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide Treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A French multicenter experience. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4592–9.
45. Losa M, Mazza E, Terreni MR, McCormack A, Grill AJ, Motta M, et al. Salvage therapy with temozolamide in patients with agressive or metastatic pitutary adenomas: experience in 6 cases. Eur J Endocrinol. 2010;163:843–51.
46. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, Schiff D, Jane JA, Vance ML, et al. Temozolomide Treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with o6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:E280–90.
47. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011 [Epub ahead of print].
48. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger C, Chanson P, et al. Clinical presentation of Cushing's syndrome in a large series from the European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN). European Congress of Endocrinology. 2011. P20.
49. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Coth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. Clinical indicators for Cushing syndrome, as derived from the ERCUSYN (European Registry on Cushing Syndrome). ENDO. 2011. p. 1–632.
50. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN): two-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011;165: 383–92.
51. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:632–42.
52. Vitale P, Cozzolino A, de Leo M, Simeoli C, Galdiero M, Grasso LFS, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome: a single centre experience. European Congress Of Endocrinology. Endocrine abstracts. 2011;26:21.
53. Pivonello R, Melnichenko G, Zacharieva S, Gu F, Oscar B, Shah NS, et al. MISSION study: an international observational study on the mortality in Cushig's syndrome. European Congress of Endocrinology Endocrine Abstracts. 2011;26:32.
54. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. Eur J Endocrinol. 2010;163:783–91.
55. Stuijver DJF, Van Zaane BEA, Debeij JEA, Cannegieter SC, Feelders RA, De Herder WW, et al. Incidence of venous thromboembolism in patientes with Cushing syndrome: a multicenter cohort study. ENDO. 2011:OR28–35.
56. Daidone V, Boscaro M, Pontara E, Cattini MG, Occhi G, Scaroni C, et al. New Insight into the hypercoagulability of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2011;93:121–5.
57. Resmini E, Santos A, Gómez-Ansón B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, as determined by 3TESLA MRI, in patients with Cushing syndrome. ENDO. 2011. P 1-639.
58. Resmini E, Santos A, Gómez-Ansón B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Memoria verbal y visual y su relación con el volumen hipocampal en pacientes con síndrome de Cushing. SEEN. 2011. O29.
59. Toffanin T, Nifosì F, Follador H, Passamani A, Zonta F, Ferri G, et al. Volumetric MRI analysis of hippocampal subregions in Cushing's disease: a model for glucocorticoid neural modulation. Euro Psychiatry. 2011;26:64–7.
60. Van der Pas R, de Bruin C, Pereira A, Romijn J, Netea R, Hermus A, et al. Quality of life and cortisol diurnal rhythm after 3 months of medical treatment for Cushing's disease. European Congress of Endocrinology. 2011. P255.
61. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Biermasz NR. Illness perceptions, quality of life and self-reported physical symptoms in patients after long-term remission of Cushing's syndrome. European Congress of Endocrinology. 2011. P215.
62. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Biermasz NR. Illness perceptions, quality of life and self-reported physical symptoms in patients after long-term remission of Cushing syndrome. ENDO. 2011. P 3-343.
63. Wagenmakers M, Netea-Maier R, Dekkers T, den Heijer M, Hermus A, et al. Quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome is impaired, regardless of etiology, treatment strategy or remaining hormonal deficiencies. European Congress of Endocrinology. 2011. P39.
64. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2010;163:925–35.
65. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study. J Bone Miner Res. 2011;26:1816–21.

Prolactinoma

66. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. Eur J Endocrinol. 2011;165:209–15.
67. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2011;14:299–306.
68. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:502–7.
69. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. Pituitary. 2010;1:345–50.
70. Gu H, Luck S, Carroll PV, Powrie J, Chambers J. Cardiac valve disease and low-dose dopamine agonist therapy: an artifact or reporting bias? Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74:608–10.
71. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:267–78.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

72. Raverot G, Sturm N, De Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4592–9.
73. Lv H, Li C, Gui S, Zhang Y. Expression of estrogen receptor α and growth factors in human prolactinoma and its correlation with clinical features and gender. J Endocrinol Invest. 2011 [Epub ahead of print].
74. Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, Tong Y, Ren SG, Bannykh S, et al. HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy. Mol Endocrinol. 2011;25:92–103.

Carcinoma hipofisario

75. Colao A, Ochoa SA, Auriemma RS, Faggiano A, Pivonello R, Lombardi G. Pituitary carcinomes. Horm Res. 2010;38:94–108.
76. Sansura CH, Oldfieldb ED. Piyuitary carcinoma. Sem Oncol. 2010;37:591–3.
77. Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer B, Lloyd R, Lau Q, Gonzalez L, et al. Treatment of pituitary neoplasms with temozolamide. Cancer. 2011;117:454–62.
78. Lau Q, Scheithauer B, Kovacs K, Horvath E, Syro LV, L.Loyd R. MGMT immunosuexpression in aggressive pituitary adenoma and carcinoma. Pituitary. 2010;13:367–79.

Estudio genético de los adenomas hipofisarios

79. Chen Sh Xiao LL, Liu J, Liu Y. Pituitary tumor transformin gene-1 haplotypes and risk of pituitary adenoma: a case-control study. BMC Medical Genetics. 2011;12:44.
80. Guaraldi F, Salvatori R. Familial isolated pituitary adenomes: from genètics to therapy. Clin Trans Sci. 2011;4:55–62.
81. Vandeva S, Vasilev V, Vroonen L, Naves L, Jaffrain-rea ML, Daly AF, et al. Familial pituitary adenomes. Ann Endocrinol (Paris). 2010;71:749–55.
82. Vasilev V, Daly AF, Petrossian P, Zacharieva S, Beckers A. Familial pituitary tumor sindromes. Endocrine Pract. 2011;17 suppl 3:41–6.
83. 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.

Incidentalomas hipofisarios y otros tumores hipofisarios

84. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post DK, et al. Endocrine Society: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1223–36.
85. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of non-functioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:905–12.
86. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment of non-functioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:777–91.
87. Chang EF, Sughrue ME, Zada G, Wilson CB, Blevins Jr LS, Kunwar S. Long term outcome following repeat transsphenoidal surgery for recurrent endocrine-inactive pituitary adenomas. Pituitary. 2010;13:223–9.
88. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. Nat Rev Endocrinol. 2010;6:214–23.
89. Schalin-Jäntti C, Valanne L, Tenhunen M, Setälä K, Paetau A, Sane T, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy in patients with pituitary adenomas resistant to conventional treatments: a 5.25-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:72–7.
90. Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Swearingen B. Clinical features of nonpituitary sellar lesions in a large surgical series. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:798–807.
91. Liu F, Li G, Yao Y, Yang Y, Ma W, Li Y, et al. Diagnosis and management of pituitary abscess: experiences from 33 cases. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74:79–88.
92. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, Pohl F, Kortmann RD, Faldum A, et al. Study committee of KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma-results of the multicenter prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after three years of follow-up. Horm Res Paediatr. 2010;73:175–80.
93. Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1981–91.
94. Crowley RK, Hamnvik OP, O'Sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, et al. Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:516–21.
95. Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:18–21.
96. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1971–80.
97. Elston MS, Conaglen JV. Clinical and biochemical characteristics of patients with thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas from one New Zealand centre. Intern Med J. 2010;40:214–9.
98. Gatto F, Barbieri F, Castelletti L, Arvigo M, Pattarozzi A, Annunziata F, et al. In vivo and in vitro response to octreotide LAR in a TSH-secreting adenoma: characterization of somatostatin receptor expression and role of subtype 5. Pituitary. 2011;14:141–7.
99. Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Beniko M, Yamamoto H, Moriyama K, et al. Aberrant expression of thyroid hormone receptor beta isoform may cause inappropriate secretion of TSH in a TSH-secreting pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E948–52.

Hipopituitarismo

100. Kreitschmann-Andermahr I, Hartmann Y, Poll E, Schneider HJ, Buchfelder M, Stalla GK. The German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage - description, objectives and design. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011;119:15–20.
101. Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, Tuschy U, Wallaschofski H, Fleck S, et al. Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242 patients: the German interdisciplinary database. J Neurotrauma. 2011;28:1693–8.
102. Hannon MJ, Thompson CJ. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:16–7.
103. Schalin-Jäntti C, Valanne L, Tenhunen M, Setälä K, Paetau A, Sane T, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy in patients with pituitary adenomas resistant to conventional treatments: a 5. 25-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:72–7.
104. Nyström HF, Saveanu A, Barbosa EJ, Barlier A, Enjalbert A, Glad C, et al. Detection of genetic hypopituitarism in an adult population of idiopathic pituitary insufficiency patients with growth hormone deficiency. Pituitary. 2011;14:208–16.
105. Fernández-Rodríguez E, Quinteiro C, Barreiro J, Marazuela M, Pereiro I, Peinó I, et al. Pituitary stalk dysgenesis-induced

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 21/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

hypopituitarismin adult patients: Prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis. Neuroendocrinology. 2011;93:181–8.
106. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruptionsyndrome in 83 patients: novel HESX1 mutationand severe hormonal prognosis in malformative forms. Eur J Endocrinol. 2011;164:457–65.
107. Spiegel R, Shgalev SA, Adawi A, Sprecher E, TenembaumRakover Y. ANE syndrome caused by mutated RBM28 gene: a novel etiology of combined pituitary hormone deficiency. Eur J Endocrinol. 2010;162:1021–5.
108. De Bellis A, Pane E, Bellastella G, Sinisi AA, Giordano R, Giavioli C, et al. Detection of antipituitary and antihypothalamus antibodies to investigate the role of pituitary or hypothalamic autoimmunity in patients with selective idiopathic hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75:361–6.
109. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010;31:301–42.
110. Webb SM, Mo D, Lamberts SW, Melmed S, Cavagnini F, Pecori Giraldi F, et al. International HypoCCS Advisory Board. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous Cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:630–8.
111. Spielhagen C, Schwahn C, Möller K, Friedrich N, Kohlmann T, Moock J, et al. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database. Growth Horm IGF Res. 2011;21:1–10.
112. Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, et al. German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75:825–30.
113. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, et al. HypoCCS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2255–61.
114. Woodmansee WW, Hartman ML, Lamberts SW, Zagar AJ, Clemmons DR. International HypoCCS Advisory Board. Occurrence of impaired fasting glucose in GH-deficient adults receiving GH replacement compared with untreated subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:59–69.

Tumores neuroendocrinos

115. Pavel M, Hainsworth J, Baudin E, Peeters M, Hoersch D, Anthony L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumours (NET) (RADIANT-2). Ann Oncol. 2010;21 Suppl 8 (35th ESMO Congress) Abstract LBA8.
116. Gross D, Peeters M, Jehl V, Saletan S, Sideris L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2): update safety results. ENDO. 2011. OR25-1.
117. Gross D, Sideris L, Jehl V, Saletan S, Peeters. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs. placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2): update safety results. Endocrine abstracts book ECE. 2011:P78.
118. Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard-Bohas C, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:514–23.
119. Hörsch D, Lombard-Bohas C, Lincy J, Saletan S, Kocha W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3): updated safety results. ENDO. 2011. OR25-2.
120. Hörsch D, Kocha W, Lincy J, Saletan S, Lombard-Bohas C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3): updated safety results. ECE. 2011. P 79.
121. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lornbard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:501–13.
122. Khan S, Krenning EP, Van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrinetumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. J Nucl Med. 2011;52:1361–8.
123. Van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan S, Kamp K, et al. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3381–9.
124. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin Chem. 2011;57:411–20.
125. G Eisenhofer Biochemical screening for phaeochromocytoma using plasma free metanephrines: utility beyond diagnosis. 13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands. Endocrine Abstracts. 2011;26:S24.1.
126. Van Der Horst-Schrivers AN, Osinga TE, Kema IP, Van Der Laan BF, Dullaart RP. Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas. Anticancer Res. 2010;30:5153–8.
127. Timmers HJLM. Imaging of pheochromocytoma and paragangliomas. ECE. 2011.
128. Timmers HJLM, Chen C, Carrasquillo J. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-FDG PET: a large prospective NIH Study. ENDO. 2011. OR13-15.