

Revisión

Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa

Alejandro Román González  ^{1,2}, Huber Said Padilla Zambrano ³, Vanessa López Montoya ⁴,
Johnayro Gutiérrez ¹, Carlos Alfonso Builes-Barrera ^{1,2}

¹Sección de Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

³Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

⁴Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: González AR, Padilla-Zambrano HS, López-Montoya V, Gutiérrez J, Builes-Barrera CA. Causas genéticas de acromegalia: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e737. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.737>

Recibido: 16/Julio/2020

Aceptado: 14/Marzo/2022

Publicado: 31/Marzo/2022

Resumen

Contexto. La acromegalia es causada en la gran mayoría de los casos por tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento; estos tumores suelen ocurrir de manera esporádica y raramente de forma hereditaria. En los últimos años se ha explorado el panorama de las mutaciones y los síndromes familiares asociados a la acromegalia y al gigantismo.

Objetivo. Esta revisión se concentra en el conocimiento actual de las bases genéticas causantes de la acromegalia familiar.

Metodología. Se revisaron las bases de datos electrónicas y textos guías de Endocrinología y se resumen las enfermedades genéticas asociadas a acromegalia.

Resultados. Las causas genéticas de acromegalia son el complejo de Carney, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, los adenomas pituitarios aislados familiares (FIPA), el acrogigantismo ligado al X (XLAG), la asociación de feocromocitoma/paraganglioma/adenoma pituitario familiar (3P), el síndrome de McCune-Albright (SMA) y la neurofibromatosis tipo 1.

Conclusiones. Se debe buscar activamente neoplasia endocrina múltiple en los pacientes con acromegalia mediante la medición de calcio y hormona paratiroidea. Además, siempre debe preguntarse por antecedentes familiares buscando FIPA y en casos muy jóvenes o con manifestaciones asociadas sospechar una causa genética

Palabras clave: acromegalia, neoplasia endocrina múltiple, complejo de Carney, displasia fibrosa polioestótica, gigantismo.

Destacados

- La acromegalia puede ser causada por trastornos genéticos.
- Siempre se debe preguntar por antecedentes familiares de tumores hipofisarios.
- Se debe solicitar medición de calcio y hormona paratiroidea buscando una neoplasia endocrina múltiple.
- Entre más joven sea el paciente con acromegalia es mayor la posibilidad de que tenga un síndrome genético.

 **Correspondencia:** Alejandro Román-González, calle 64 #51D-154, oficina de Endocrinología y Diabetes, bloque 6, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Correo-e: lejandro.roman@udea.edu.co



Genetic causes of acromegalia: A narrative review

Abstract

Context. Acromegaly is caused in most cases by growth hormone-producing pituitary tumors. These tumors usually occur in a sporadic context or rarely, associated with a hereditary syndrome. In recent years, the landscape of family mutations and syndromes associated with acromegaly and gigantism has expanded.

Purpose. The aim of this review focus on the current knowledge of the genetic bases causing familial acromegaly.

Methodology. Medical electronic databases and endocrine textbooks were reviewed. Genetic causes of acromegaly are presented.

Results. The genetic causes of acromegaly are diseases such as Carney Complex, multiple endocrine neoplasia type 1, familial isolated pituitary tumors (FIPA), X-linked acrogigantism (XLAG), familial pituitary adenomas with pheochromocytoma/paraganglioma (3P), McCune-Albright syndrome and neurofibromatosis

Conclusions. Multiple endocrine neoplasia should be rule out in all cases of acromegaly though calcium and parathyroid hormone measurement. All patients should have a complete family history ruling out FIPA. Also, in patients presenting at a young age other genetic causes of acromegaly must be sought

Keywords: acromegaly, multiple endocrine neoplasia, Carney complex, fibrous dysplasia polyostotic, gigantism.

Highlights

- Acromegaly can be caused by genetic disorders.
- Always ask for a family history of pituitary tumors.
- Calcium and parathyroid hormone measurement should be requested looking for multiple endocrine neoplasia.
- The younger the patient with acromegaly, the greater the possibility of having a genetic syndrome.

Introducción

En el año 1886, el neurólogo francés Pierre Marie utiliza por primera vez el término “acromegalia” para describir las características clínicas de una paciente femenina con la enfermedad (1, 2). Esta entidad se caracteriza por una liberación no controlada de hormona de crecimiento (GH) con un incremento en el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) (1). En la mayoría de los casos, esta es producida por un adenoma hipofisario secretor de GH (3, 4), la incidencia de acromegalia es de aproximadamente 11 casos por millón de personas-año (5) y la prevalencia global es menor a 7 casos por cada 100.000 individuos (1).

La acromegalia se puede presentar de forma esporádica, como una enfermedad sindrómica o

un adenoma hipofisario aislado familiar (6). En el tiempo, se han identificado varias causas genéticas que incluyen: los adenomas pituitarios aislados familiares (FIPA), el acrogigantismo ligado al X (XLAG), la neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 4 (MEN1 y MEN4), el complejo de Carney (CNC), la asociación de feocromocitoma/paraganglioma/ adenoma pituitario familiar (3P), el síndrome de McCune-Albright (SMA) y la neurofibromatosis tipo 1 (1-3, 6).

Materiales y métodos

El presente artículo busca describir las causas genéticas de acromegalia y la importancia de hacer una búsqueda activa de estas en la práctica clínica.

Tabla 1. Características clínicas y diagnóstico de la acromegalia

Categoría	Características principales	Características adicionales	Complicaciones
Síntomas	Cefalea	Hipogonadismo	Síndrome del túnel carpiano bilateral
	Hiperhidrosis	Hemianopsia bitemporal	Hipertensión arterial
	Cambio de talla de anillo y zapatos	Apnea del sueño	Enfermedad cardiovascular en general
	Cambios óseos faciales		Diabetes mellitus
Signos	Frente prominente	Manos y pies grandes	Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (Sahos)
	Nariz ancha	Queratosis seborreica y signo de Leser-Trélat	Cáncer de colon
	Macrogнатia	Anormalidades de mordida	Cáncer de tiroides
	Hemianopsia bitemporal	Síndrome del túnel carpiano	Osteoporosis
		Cutis verticis gyrata	Osteoartritis
		Macroglosia	
Piel grasa			
Hallazgos de resonancia magnética		Microadenoma (raramente)	
	Comúnmente, macroadenoma	La extensión lateral a la carótida predice una resección incompleta	
Resultados bioquímicos	Elevación del factor de crecimiento similar a la insulina-I	Prolactina elevada en algunos casos	
	Nadir de hormona de crecimiento > 1,0 ng/mL después de la carga oral de glucosa de 75 gramos	La hormona de crecimiento aleatoria y el factor de crecimiento similar a la insulina normal hacen que el diagnóstico sea altamente improbable	
	El panel sugiere un punto más bajo de la hormona del crecimiento (> 0,4 ng/mL) después de la carga oral de glucosa		
Hallazgos patológicos	Adenoma hipofisario con tinción de hormona del crecimiento	Caracterización del subtipo de receptor de somatostatina para predecir la respuesta a la terapia con análogos de somatostatina	

Fuente: adaptado de (7).

Resultados

Causas genéticas

1. *Adenomas pituitarios aislados familiares (FIPA)*

El adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) es una alteración genética consistente en adenomas hipofisarios (AP) sin asociación con otros síndromes (8). Se ha considerado como una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta que presenta un componente genético heterogéneo (9) y se caracteriza por la aparición de dos o más casos de AP en una misma familia en ausencia de otras características sindrómicas (10, 11). Además, es la causa más común de acromegalia y gigantismo familiar (2, 6).

Los casos con FIPA no presentan mutaciones del gen *MEN1* y *PRKAR1A* (12) y la mayoría de los casos presentan asociación con mutación de la proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburo de arilo (*AIP*) (11, 13) y GPR101 (11, 14). Asimismo, las mutaciones en *AIP* (del inglés: *Aryl-hydrocarbon receptor-interacting protein*) se identifican en aproximadamente el 15–20% de los casos (2, 9). En una cohorte de 73 familias con FIPA se identificaron 156 pacientes con adenoma hipofisario, de las cuales, 11 familias presentaron mutaciones en *AIP* (15).

Las familias pueden ser homogéneas (el mismo tipo de tumor hipofisario en todos los miembros afectados) o heterogéneas (diferentes tipos de tumor hipofisario dentro de la misma familia) (6, 12, 16). Solo el 50% de las familias con FIPA homogéneas y acromegalia demostraron mutación en *AIP* (15, 16), lo que indica que existen causas genéticas adicionales involucradas en la fisiopatología del FIPA (12).

En un estudio prospectivo se identificaron 64 familias con FIPA, siendo 30 homogéneas y 34 heterogéneas (17). En otro estudio similar reportaron que en FIPA homogéneo se presentó acromegalia en el 54% de las familias y en FIPA heterogéneo el fenotipo más común fue la combinación de acromegalia y prolactinoma en el 37% de las familias (13). Los pacientes de familias homogéneas con FIPA son significativamente más

jóvenes al diagnóstico (9, 12, 15) y la transmisión materna es más común entre los FIPA homogéneos (12, 15) y la paterna es más común en familias heterogéneas con acromegalia (15).

La mayoría de las familias de FIPA y mutaciones de *AIP* presentan acromegalia o tumores mixtos secretores de GH–prolactina (9, 12). Esta entidad afecta más al sexo femenino (12, 17) y aproximadamente el 75% de los afectados tienen una relación de primer grado (12). El paciente más joven con una mutación *AIP* conocida fue diagnosticado a la edad de 6 años con un macroadenoma pituitario, mientras el diagnóstico más tardío fue a los 66 años con un prolactinoma de gran tamaño (18). Los pacientes con FIPA y mutación *AIP* positiva son más jóvenes (edad promedio de 12 años) que aquellos sin mutación *AIP* (9, 12, 16). En un estudio retrospectivo, compararon a 96 pacientes con mutación en *AIP* y adenomas pituitarios con 232 acromegálicos sin mutación en *AIP* y encontraron que los pacientes con acromegalia y mutación en *AIP* eran predominantemente hombres jóvenes y aproximadamente el 50% de los casos se presentaron durante la infancia o la adolescencia (19).

Se han descrito casos familiares con hasta cuatro miembros afectados (16, 17) y se ha descrito que el promedio de miembros afectados en familias con *AIP* positivo es de 3,2 y 2,2 en familias sin la mutación (9, 18).

El manejo clínico es un desafío, en familia FIPA con *AIP* mutado se debe realizar un estudio genético a los posibles portadores para determinar la mutación, además, los portadores deben someterse a evaluación clínica, pruebas bioquímicas y seguimiento con imágenes diagnósticas (9).

Mutación de *AIP*. El gen *AIP* (proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburo de arilo) está ubicado en la región cromosómica 11q13.2 y codifica para la proteína *AIP* (9, 20). Esta es una proteína de 330 aminoácidos que contiene tres repeticiones de tetrapéptidos y una hélice alfa en la región C-terminal (20). El sitio de mutación más común es el locus p.R304 (R304X y R304Q) (9, 11, 21) y se expresa en el tejido hipofisario (9), con predominio en células somatotróficas y secretoras de prolactina (10, 11).

No es claro el mecanismo por el cual se produce el adenoma hipofisario, aunque se ha demostrado que las mutaciones en *AIP* disminuyen la capacidad inhibitoria de la proliferación y el crecimiento celular; y se produce una interrupción de su interacción con la fosfodiesterasa-4A5 (6, 10, 22).

Las mutaciones en *AIP* predisponen la aparición de neoplasias de gran tamaño con predominio de tumores productores de GH o prolactina (6, 10, 11) y conducen al gigantismo en el 40% de los casos (10, 11). La penetrancia de la enfermedad es baja (entre el 22,7% y el 30%) (11, 23) y predomina en el sexo masculino (22, 23). Cuando se presenta la mutación, la enfermedad se manifiesta entre los 18 y los 24 años y casi todos los casos son diagnosticados antes de los 40 años (11). Incluso, se ha observado que pacientes con acromegalia de inicio temprano portan la mutación de *AIP* sin antecedentes familiares (23).

El gigantismo representa más de un tercio de los pacientes (11) y se ha encontrado una prevalencia de gigantismo por mutación en *AIP* hasta del 41,2% (24). Así, la apoplejía hipofisaria puede ser una característica de presentación en pacientes con la mutación (25), en la tabla 2 se describen las características clínicas de los pacientes con mutación en *AIP* (23).

Se sugiere la detección de mutaciones en *AIP* en pacientes con AP diagnosticados antes de los 18 años y en menores de 30 años (incluso sin antecedentes familiares de AP) y en caso de encontrar la mutación, se debe realizar examen genético a los miembros de la familia (6, 11). Los pacientes con acromegalia y mutación en *AIP* tienen una respuesta deficiente al tratamiento médico con análogos de somatostatina (22).

Tabla 2. Características clínicas de los adenomas hipofisarios relacionados con la mutación *AIP* (23)

Predominio del sexo masculino
Predominio de macroadenomas en el diagnóstico
FIPA es la presentación más común
Principalmente acromegalia o prolactinoma
Edad temprana en el momento del diagnóstico (< 30 años)
Los primeros síntomas ocurren con frecuencia en la infancia o la adolescencia
La resistencia a análogos de somatostatina es característica
Las mutaciones de <i>AIP</i> en familias tienen una baja penetrancia y la mayoría de los portadores de mutaciones nunca desarrollan un adenoma

Fuente: elaboración propia.

2. *Acrogigantismo ligado al X (XLAG)*

El acrogigantismo ligado al cromosoma X (XLAG) es una causa poco frecuente de gigantismo de inicio temprano (26), secundario a hiperplasia pituitaria (2, 11, 24) o a adenomas somatotróficos/lactotropos mixtos (11, 24, 26).

La mediana de edad de inicio es de 12 meses (2, 6, 24) y es más frecuente en el sexo femenino (10, 11, 24), sin embargo, se han descrito casos de mutación en mosaico somático en hombres (6, 10, 11) y dos casos familiares con transmisión de la madre afectada a un hijo afectado, evidenciando una penetrancia completa (14).

Esta entidad se caracteriza por microduplicaciones de la línea germinal en el cromosoma X en el locus Xq26.3 (2, 6, 11, 26), región que codifica para cuatro genes: *CD40LG*, *ARHGGEF6*, *RBMX* y *GPR101* (2, 6, 10). Se demostró que solo *GPR101* estaba sobreexpresado significativamente en el tejido hipofisario (11). Este *GPR101* humano fue clonado en 2001 (27) y en el cerebro humano se identificó en el núcleo accumbens (11, 26), putamen, caudado (10) e hipotálamo (10, 11) y también se encontró en la hipófisis fetal entre la semana 19 y la 38 (26). Este codifica un receptor acoplado a la proteína G huérfano (GPCR) y se ha sugerido que la variante c.924G> C (p.E308D) en GPCR desempeña un papel en la patogénesis de la acromegalia (6, 24).

El *GPR101* puede activar la generación de AMP cíclico a través de *GNAS1*, una vía conocida por estar involucrada en neoplasias productoras de GH (2, 10, 11). Además, se ha postulado la participación de GHRH central en la patogénesis y la progresión del síndrome (27).

La manifestación clave en pacientes con XLAG es un mayor crecimiento desde una edad muy temprana por el exceso de GH (6, 10, 11). El crecimiento rápido comienza entre 1 y 24 meses (11) y el sobrecrecimiento siempre se detecta antes de los 5 años (6). También se puede presentar agrandamiento acral, rasgos faciales engrosados y aumento inesperado del

apetito (11), aproximadamente el 85% presentan hiperprolactinemia (11, 26).

Los pacientes con XLAG proporcionan un desafío particular en el tratamiento debido a la muy temprana edad de aparición (11). La intervención quirúrgica es el enfoque de elección (10), pero en muchos casos requiere reintervención (11). Además, con frecuencia requieren radioterapia o terapia médica como tratamiento adicional (10,11), aunque la respuesta a radioterapia es pobre (11). Por otra parte, se ha demostrado que el pegvisomant (antagonista del receptor de GH) en combinación con agonistas de somatostatina y dopamina controla el IGF-1 y el crecimiento excesivo (10).

3. Neoplasia endocrina múltiple tipos 1 y 4 (*MEN1* y *MEN4*)

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por una predisposición a desarrollar tumores en las paratiroides, la hipófisis anterior y las células de los islotes pancreáticos. Su prevalencia es aproximadamente de 2 por cada 100.000 habitantes, aunque puede variar dependiendo de la serie reportada. Los pacientes con adenomas pituitarios tienen una posibilidad de tener un MEN tipo1 en menos del 3% de los casos (28).

Las manifestaciones clínicas tienen penetrancia variada como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Expresiones de la MEN tipo 1 con una penetrancia estimada

Características endocrinológicas	Características no endocrinológicas
Hiperparatiroidismo primario (90%)	Lipomas (30%)
Tumor entero-pancreático (30-70%) <ul style="list-style-type: none"> ■ Gastrinoma (30-40%) ■ Insulinoma (10%) ■ No funcionante (20-55%) ■ Otros: glucagonoma, VIPoma, somatostatina (2%) 	Angiofibromas faciales (85%) Colagenomas (70%) Ependimoma (1%)

Carcinomas derivados del intestino anterior <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma tímico (2%) ▪ Carcinoide bronquial (2%) ▪ Carcinoide gástrico derivado de las células enterocromafin like (10%) 	
Adenoma hipofisario anterior (30–40%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prolactinoma (20%) ▪ Otros: hormona de crecimiento más prolactina, hormona de crecimiento sola, no funcionantes (5%) ▪ ACTH (2%), TSH (raro) 	
Adenoma adrenocortical no funcionante (40%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Feocromocitoma (< 1%) 	

Fuente: elaboración propia.

Genética

Gen MEN 1: la heredabilidad de la MEN tipo 1 sigue un patrón autosómico dominante. El análisis genético desde 1988 reconoció una región en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) como el sitio del gen MEN 1 y su producto proteico se denominó “menina” de 610 aminoácidos (29), esta es una proteína nuclear supresora tumoral que se expresa en todo el organismo y se han descrito más de 1000 mutaciones en este gen (30).

En el 5–10% no se puede hallar ningún tipo de mutación en MEN1 y se ha planteado la hipótesis de que la mayoría de los pacientes MEN tipo 1 típicos sin mutaciones detectables en el gen MEN 1 tienen mutaciones inactivadoras en el mismo gen, pero fuera de la región de codificación que normalmente se secuencian en los laboratorios de diagnóstico.

Las correlaciones genotipo–fenotipo no son claras, incluso dentro de una familia (31) y estudios recientes han demostrado que los pacientes en quienes no se identifica una mutación, desarrollan manifestaciones a edades más tardías y tienen

una expectativa de vida similar a la población general. Las aparentes diferencias en el curso clínico sugieren que los pacientes negativos para mutación no tienen un verdadero MEN1 sino una coincidencia de tumores endocrinos (32). El 10–14% de los casos de MEN1 se producen por mutaciones de novo (casos esporádicos) y pueden ser transmitidos a las siguientes generaciones.

Adenomas hipofisarios: se han encontrado, aproximadamente en la series modernas, entre el 36,7% y el 51,9% de los pacientes con MEN 1 cuando se buscan mediante RM (33, 34). El tipo de célula hipofisaria es similar al que se presenta en los adenomas hipofisarios esporádicos, por lo tanto, el tipo más común es el adenoma lactotrofo, pero también pueden aparecer tumores somatotropos, corticotropos, gonadotropos o clínicamente no funcionantes. La acromegalia se presenta en un 9,3% de los casos de tumores hipofisarios asociados a MEN1, aunque este valor puede variar dependiendo de la serie. También pueden presentarse con cosecreción de PRL (35) y se ha descrito acromegalia por neoplasia neuroendocrina secretora de GHRH

(Hormona liberadora de GH) y prolactinoma en MEN1 (36). Rara vez son múltiples, pero es común encontrar más macroadenomas en MEN1 y la respuesta al tratamiento también es menor en este grupo de pacientes comparado con la población general (35). En pacientes con MEN1 con acromegalia y agrandamiento de la hipófisis sin adenoma hipofisario, se debe considerar un tumor neuroendocrino pancreático secretor de GHRH (37).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 4: esta tiene un fenotipo similar a MEN1 pero la causa es una mutación de la línea germinal de *CDKN1B* y puede representar del 1 al 2% de los casos similares a MEN1 no relacionados con mutaciones en el gen MEN1 (38).

Se identificó una mutación heterocigota en la región *CDKN1B* 5'-UTR (c.-29_-26delAGAG) en un paciente acromegálico que desarrolló un adenoma hipofisario durante la infancia (39). Aquellos pacientes con fenotipo de MEN1 con mutaciones en MEN negativas deben ser estudiados para MEN4. El gigantismo o la acromegalia en MEN4 se consideran eventos clínicos raros.

4. Complejo de Carney

El complejo de Carney (CNC) es un síndrome raro y de herencia autosómica dominante (40, 41). Se han implicado dos loci en el complejo: uno en el cromosoma 17q22-24 (CNC1) que codifica la subunidad reguladora de la proteína

quinasa A (*PRKAR1A*) y el otro en el cromosoma 2p16 (*CNC2*) (42-44). El CNC1 codifica la subunidad reguladora R1A de la proteína quinasa A (*PRKAR1A*), un componente clave en la vía de señalización del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que actúa sobre la subunidad alfa de la proteína G de los receptores de la membrana celular. La proteína quinasa A de serina-treonina dependiente de AMPc participa en un gran número de procesos celulares como la transcripción, el metabolismo, la progresión en el ciclo celular y la apoptosis (42, 44, 45). También se han descrito otras afectaciones genéticas que pueden causar el CC y se han definido alteraciones en el gen de la subunidad catalítica C alfa del complejo proteína quinasa A (*PRKACA*) y de la subunidad catalítica beta del complejo de proteína quinasa A (*PRKACB*), también relacionadas con la función del AMPc (42, 44, 45).

Las mutaciones con pérdida de función, la sustitución de bases, inserciones, rearrreglos o las deleciones del *PRKAR1A*, de las cuales hay más de 140 descritas en la actualidad, van a llevar a una activación de la vía AMPc/proteína quinasa A, con la consiguiente activación de mitosis, proliferación celular y aparición de las diferentes manifestaciones del síndrome (42, 44-47). Detectar estas mutaciones es de vital importancia para realizar una consejería genética, debido a que la penetrancia de la enfermedad es muy alta, cercana a 95% a los 50 años (42, 43). En la tabla 5 se aprecian los criterios diagnósticos de esta entidad (42, 43).

Tabla 5. Criterios diagnósticos del complejo de Carney

Lesiones cutáneas pigmentadas con una distribución típica (labios, conjuntiva, canto interno y externo, mucosa vaginal y pene)
Mixoma (cutáneos y de mucosas)
Mixoma cardíaco
Mixomatosis de la mama o hallazgos sugestivos en una resonancia con supresión de grasa
Hiperplasia adrenal nodular pigmentada o respuesta paradójica del cortisol urinario después de una supresión con dosis bajas de dexametasona

Acromegalia por un adenoma productor de GH
Tumor grande de células de Sertoli o calcificaciones características en ecografía testicular
Carcinoma de tiroides o múltiples nódulos hipoecoicos en la ecografía en un paciente joven
Schwannoma melanocítico psammomatoso
Nevus azules y nevus azules epitelioides (múltiples)
Adenoma ductal de mama (múltiple)
Osteocondromixoma
Criterios suplementarios
Familiar en primer grado afectado
Mutación inactivante del gen PRKAR1A

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico: Dos manifestaciones clínicas o una manifestación clínica más un criterio suplementario.



Figura 1. Cambios faciales por acromegalia y lesiones lentiginosas en mucosas características del complejo de Carney

Fuente: elaboración propia.

Los adenomas secretores de GH se han reportado en el 12% de los casos (42-44) y en los casos de gigantismo hipofisiario también se ha descrito la mutación del *PRKARIA* en el 1 al 10% de los afectados (48).

La acromegalia se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida (41-43) con una edad promedio de $28,8 \pm 12$ años en un reporte de 57 casos de pacientes con CC, una edad más temprana a la de los casos esporádicos de acromegalia de 40 a 48 años (48), sin embargo, hasta en un 75% de los pacientes se pueden encontrar elevaciones sutiles y asintomáticas de la GH e IGF-1 antes que sea evidente un adenoma en los estudios imagenológicos, debido a una hiperplasia de somatotropos (49-52), que histológicamente pueden tener tinciones positivas para prolactina y en algunas ocasiones para subunidad alfa y cadenas beta de la TSH, LH y FSH (42, 43, 53).

Se ha reportado que en muchos casos los valores de GH e IGF-1 no son tan altos como en casos de acromegalia no sindrómica (48) y también se ha descrito la presencia de múltiples adenomas en estos pacientes (42, 43, 54). Hay una proporción similar de macro y microadenomas (48), aunque otros autores sugieren un predominio de macroadenomas (42, 52, 53). En la mayoría de los casos al momento del diagnóstico de la acromegalia ya están presentes otros signos del CC (42, 43, 54) y solo en cuatro casos se describió este diagnóstico como primera manifestación del síndrome (54), aunque no es infrecuente encontrar adenomas mixtos con prolactina y en un caso se describió un adenoma cromóforo asociado a acromegalia, otros dos casos de tumores corticotropos y uno de tirotrópos (42, 54, 55). Los prolactinomas son muy raros (42).

En la serie de 57 pacientes mencionada previamente (48), la mayoría de las pacientes se manejaron quirúrgicamente (86%); un paciente con radioterapia, otros con bromocriptina o en terapia combinada con este medicamento o con un análogo de somatostatina y cirugía ($n = 7$) (42, 43, 48). De estos últimos, se encontraron dos casos de resistencia al tratamiento farmacológico, uno de ellos con hallazgo de hiperintensidad de la hipófisis en T2, lo cual se ha descrito en casos de acromegalia con pobre respuesta a los análogos

de somatostatina (56, 57). Este dato aún no se ha confirmado en pacientes con CC. En los casos de adenomas múltiples se puede hacer resección de estos o hemihipofisectomía (42, 43, 54).

5. **Asociación de feocromocitoma, paraganglioma y adenoma pituitario (3PA)**

La coexistencia de AP y feocromocitomas/paragangliomas (PPGL) es poco frecuente (58). La probabilidad de aparición de ambas neoplasias en un mismo paciente oscila entre 1 en 2,5 millones y 1 en 8,5 millones de personas (59). Su descripción es reciente (año 2012) y las hipótesis que explican la coexistencia son: la presencia de mutaciones predisponentes de PPGL que causen AP, mutaciones predisponentes para AP que causen PPGL, la presencia de dos mutaciones diferentes en el mismo paciente que causen las dos enfermedades, la secreción ectópica de GHRH por el PPGL que imite un AP o una nueva mutación genética desconocida que cause ambas enfermedades (60-62).

En el 2012 se describió el primer caso de acromegalia por AP, productor de GH con paraganglioma debido a mutación en *SDHD* (61), lo que denominaron tres años después como la "asociación de las 3P (3P)" (63). Luego se reportaron dos casos asociados a mutación de *SDHA* y *SDHC* (58, 64, 65). Además, las mutaciones de la línea germinal en *MEN1*, *RET*, *VHL* (59, 66) y en el gen supresor del factor X asociado a *MYC* (MAX) también han sido identificadas en pacientes con 3PA (67). Algunos autores plantean la hipótesis de que los AP asociados con las mutaciones *SDH* podrían presentar un curso más agresivo e incluso mayor resistencia al tratamiento (65). Estos hallazgos proporcionan una fuerte evidencia de que los adenomas pituitarios son componentes de los síndromes clínicos asociados con la mutación *SDH* de la línea germinal (58).

Se encontraron 74 pacientes con PPGL y PA de los cuales el 20% presentaron mutaciones identificadas en los genes predisponentes, 31% no tienen mutación genética confirmada en un gen predisponente de PA o PPGL, pero tienen características que sugieren un enlace genético y

el 39% casos son aislados (11). Posteriormente, se recopilaron los datos de casos, reportados desde 1952 hasta el 2019, encontrando 82 casos en total, de los cuales 31 casos albergaban mutaciones en los genes predisponentes de PPGL o PA y 22 de todos los casos de 3PA tenían antecedentes personales o familiares que sugerían un síndrome endocrino hereditario (60).

6. *Síndrome de McCune-Albright*

El síndrome de McCune-Albright (MAS) es una patología autosómica dominante (6, 9) descrita como una triada clásica de displasia fibrosa polioestótica, de mancha color café con leche y pubertad precoz (11, 68). Es una entidad poco frecuente con una prevalencia de alrededor de 1/100.000–1/1.000.000 en la población general y predomina en el sexo femenino (11, 69). Esta se caracteriza por una mutación en mosaico del gen *GNAS* (2, 6, 9) que codifica la subunidad alfa de la proteína estimuladora de G (*G α s*) del complejo de proteína G heterotrimérica responsable de la señalización intracelular de GPCR (2) y ubicada en el cromosoma 20q13.3 (6,9).

Las mutaciones en el gen *GNAS* se han descrito con mayor frecuencia en el codón 201, dando como resultado la sustitución de arginina por histidina o cisteína (6, 11, 68). Estas mutaciones conducen a la pérdida de la actividad GTPasa de *G α s*, mientras que la actividad estimuladora de adenil ciclasa queda intacta. La activación constitutiva resultante y el aumento de los niveles intracelulares de AMPc conducen a la proliferación e hiperplasia somatotrófica y a la hipersecreción de GH (6). En la glándula pituitaria el *G α s* se expresa exclusivamente a partir del alelo materno (11, 68), por lo tanto, la acromegalia solo ocurre en pacientes con MAS con un alelo materno afectado (11).

El diagnóstico se establece en presencia de displasia fibrosa monostótica o polioestótica y al menos una manifestación de hiperfunción endocrina o manchas de color café (2, 6, 68). Dentro de las manifestaciones de hiperfunción endocrina se ha descrito: pubertad precoz, tirotoxicosis, síndrome de Cushing, exceso o manifestación de GH acromegalia/gigantismo (6, 68, 70) e hiperparatiroidismo (11); por lo tanto,

se sugiere sospechar de MAS en pacientes con acromegalia (6). La acromegalia se observa en el 20–30% de los pacientes con MAS, con una edad media al diagnóstico de 24,4 años (2).

Generalmente, la acromegalia se diagnostica en la edad adulta y puede retrasarse por la displasia fibrosa craneofacial que enmascara los efectos craneofaciales dismórficos de esta entidad, la cual se asocia de forma típica con displasia fibrosa en la base del cráneo. No se han descrito casos de acromegalia y MAS sin afectación de la base del cráneo (71).

La patología hipofisiaria en el MAS se caracteriza por una elevación de la GH (observada en aproximadamente el 21% de los casos) y con frecuencia una elevación de la prolactina (6, 68). El exceso de GH puede empeorar la enfermedad craneofacial (72) y se recomienda someter a todos los pacientes a una carga oral la glucosa con medición de GH y una evaluación de la prolactina, debido a que la hiperprolactinemia puede afectar la función gonadal (69). Además, se sugiere la medición regular de IGF-1 en todos los adultos con MAS, particularmente en aquellos con displasia fibrosa que afecta la base del cráneo (70).

El tratamiento médico es el de elección en pacientes con acromegalia asociada a MAS. Los análogos de somatostatina mejoran los niveles de GH/IGF-1 en la mayoría de los pacientes, pero sin lograr niveles normales en su mayoría. En estos pacientes, el pegvisomant, antagonista del receptor de GH, a menudo es eficaz para normalizar los niveles de IGF-1 (70).

La intervención quirúrgica en los pacientes con acromegalia y MAS es difícil por la presencia de lesiones óseas craneofaciales (68), seno esfenoidal y lesiones de la silla turca o ausencia de AP en los estudios de imagen (11).

7. *El exceso de GH en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1)*

La neurofibromatosis tipo 1 es un síndrome neurocutáneo multisistémico autosómico dominante (73), caracterizado por manchas color café con leche, neurofibromas, efélides en las región inguinal y axial y nódulos de Lisch oculares (2, 4). Esta se origina por una mutación

en el gen de la neurofibromina (NF1) (2) en el cromosoma 17q11.2 (73) y el gen codifica para neurofibromina, una proteína con efecto supresor tumoral. Esta mutación incrementa la actividad de vías de señalización Raf/MEK/ERK (MAPK) y Akt/mTOR, importantes en la regulación de la proliferación y el crecimiento celular. Asimismo, se ha observado una mayor expresión de *B-Raf* y *AKT* en adenomas pituitarios (74) y se ha demostrado que la interrupción del gen NF1 en ratones suprime el eje hipotálamo-pituitario mediado por la reducción de la expresión de GHRH, lo que sugiere la fuerte interacción entre el gen NF1 y el eje GH/IGF-I (4).

Se ha informado un exceso de GH en niños y adultos con NF1 (2, 75, 76), aunque el mecanismo que asocia el exceso de GH con NF1 no es claro (75), se ha postulado que la pérdida de la inhibición somatostatinérgica (2, 4, 75, 77) por infiltración de gliomas del tracto óptico (2, 6, 76) ubicados dentro del área hipotalámica o adyacente a esta (73, 76), conduce a una secreción de GH desregulada, como un posible mecanismo de exceso de GH en pacientes con NF1 (2).

Es poco frecuente la presencia de exceso de GH, NF1 y adenoma pituitario coexistente (2). En el año 2019 se reporta el primer caso de NF1 con acromegalia causada por un adenoma somatotrófico con mutación somática GNAS R201C (4).

Se recomienda un análisis bioquímico del exceso de GH en NF1 mediante la medición de los niveles séricos de IGF-1 y GH. El exceso de GH se confirma con IGF-1 elevado y falta de supresión de GH ante una carga con glucosa (77).

Discusión

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, pero asociada a una alta tasa de complicaciones dadas por alteraciones cardiometabólicas, por segundas neoplasias, entre otras. La mayoría de los casos se presentan de forma aislada, pero puede asociarse a diferentes síndromes como se ha revisado en el presente artículo (tabla 6), donde se plantea al clínico la necesidad de sospechar y buscar estas posibilidades dentro del espectro clínico del paciente con exceso de hormona de crecimiento.

Tabla 6. Síndromes genéticos asociados a acromegalia

Síndrome genético	Gen mutado más común
Complejo de Carney	PRKAR1A
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	MEN1
Neoplasia endocrina múltiple tipo 4	CDKN1B
Adenomas pituitarios aislados familiares	AIP
Acrogigantismo ligado al X	GPR101
Feocromocitoma/paraganglioma/adenoma pituitario familiar (3P)	SDH
Síndrome de McCune-Albright (SMA)	GNAS
Neurofibromatosis tipo 1	NF1

Fuente: elaboración propia.

Lo anterior es importante debido a la alta penetrancia de muchas de estos síndromes dentro de los grupos familiares, lo que permitiría una detección e intervención temprana de otros afectados y una disminución de la morbimortalidad, no solo por acromegalia, sino por otros tumores que se pueden presentar, que pueden afectar seriamente la calidad de vida y la supervivencia.

Conocer la alteración genética también es importante, pues puede ayudar a definir el tipo de terapia a ofrecer y a identificar subgrupos de pacientes que pueden tener una menor respuesta a una determinada intervención, como ocurre en los casos de mutaciones de *AIP* o *MEN1*, que suelen responder menos a análogos de somatostatina.

Se debe hacer estudio genético en aquellos casos en los que hayan varios miembros afectados con tumores hipofisarios productores de GH en la familia (aislados o combinados con otras hormonas como prolactina), en aquellos con aparición de tumores a temprana edad (adultos menores de 30 años y niños o adolescentes con gigantismo), en pacientes con neoplasias o lesiones definitorias de *MEN1*, complejo de Carney, neurofibromatosis, McCune-Albright o neurofibromatosis, o con familiares en primer grado con mutaciones confirmadas para estos síndromes. También se debe realizar buscar un síndrome de *MEN4* en pacientes con fenotipo de *MEN1* con estudio mutacional negativo.

En nuestro medio, los estudios genéticos para detectar mutaciones en un gen específico o incluso la realización de exoma están incluidos por el sistema de seguridad social y en nuestro medio son escasos los estudios de acromegalia. En una serie de pacientes ($n = 6$) con gigantismo se encontraron mutaciones en *AIP* en dos casos (78). En el estudio más grande de acromegalia de nuestro país no se reportaron causas genéticas asociadas a acromegalia, aunque este no fue una variable estudiada (79).

Es importante tener presente que la acromegalia puede ser muy infrecuente en muchas de estas patologías, pero siempre se debe hacer una tamización cuando el clínico esté enfrentado a un caso de cualquiera de estas enfermedades, mediante la realización de una somatomedina C y posterior prueba confirmatoria con una hormona

de crecimiento pre y poscarga de glucosa si la primera está alterada, seguida de la realización de una resonancia de silla turca con cortes dinámicos.

Conclusión

Los avances en el diagnóstico genético han llevado a la caracterización de varios defectos moleculares que conducen al gigantismo o a la acromegalia, aunque más de la mitad de los tumores esporádicos productores de GH no tienen un defecto genético identificable, el 50% de los casos de gigantismo están en el contexto de las condiciones descritas en esta revisión, impulsando a la búsqueda de terapias genéticas dirigidas y recalando la importancia de la consejería genética, pensando en las consecuencias de una posible descendencia.

Se debe sospechar y buscar activamente en los pacientes con acromegalia, la presencia de *MEN1* mediante la medición de PTH y calcio, y se debe interrogar siempre los antecedentes familiares de tumores hipofisarios para pensar en un posible FIPA.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para esta investigación.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de interés relacionado con esta publicación.

Referencias

- [1] Colao A, Grasso LF, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim.* 2019 mzo.;5(1):20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- [2] Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30–31:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.08.002>
- [3] Ramírez-Rentería C, Hernández-Ramírez LC, Portocarrero-Ortiz L, Vargas G,

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Melgar V, Espinosa E, et al. *AIP* mutations in young patients with acromegaly and the Tampico Giant: the Mexican experience. *Endocrine*. 2016 ag.;53(2):402–11. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0930-9>
- [4] Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, et al. Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with neurofibromatosis type 1. *Endocr J*. 2019 oct.;66(10):853–7. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0035>
- [5] Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016 jun.;19(3):262–7. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>
- [6] Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017 febr.;20(1):10–21. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7>
- [7] Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly–2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17(suppl. 4):1–44. <https://doi.org/10.4158/EP17.4.636>
- [8] Valdes-Socin H, Poncin J, Stevens V, Stevenaert A, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas not linked to somatic MEN-1 mutations. Follow-up of 27 patients. *Ann Endocrinol*. 2000;61:301.
- [9] Tahir A, Chahal HS, Korbonits M. Molecular genetics of the *aip* gene in familial pituitary tumorigenesis. *Prog Brain Res*. 2010;182:229–53. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)82010-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)82010-2)
- [10] Caimari F, Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5030–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0452>
- [11] Marques P, Korbonits M. Genetic Aspects of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 jun.;46(2):335–74. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.004>
- [12] Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 oct.;157(4):371–82. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0348>
- [13] Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in *AIP* Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 sept.;100(9):E1242–54.
- [14] Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*. 2014 dic.;371(25):2363–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408028>
- [15] Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 may.;92(5):1891–6.
- [16] Daly AF, Beckers A. Update on the treatment of pituitary adenomas: familial and genetic considerations. *Acta Clin Belg*. 2008;63(6):418–24. <https://doi.org/10.1179/acb.2008.086>
- [17] Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 sept.;91(9):3316–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2671>
- [18] Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat*. 2010 ag.;31(8):950–60. <https://doi.org/10.1002/humu.21292>
- [19] Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier

- A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line **AIP** mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 nov.;95(11):E373–83. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2556>
- [20] Trivellin G, Korbonits M. **AIP** and its interacting partners. *J Endocrinol.* 2011 ag.;210(2):137–55. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0054>
- [21] Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science.* 2006 my.;312(5777):1228–30. <https://doi.org/10.1126/science.1126100>
- [22] Araujo PB, Kasuki L, de Azeredo-Lima CH, Ogino L, Camacho AH, Chimelli L, et al. *AIP* mutations in Brazilian patients with sporadic pituitary adenomas: a single-center evaluation. *Endocr Connect.* 2017 nov.;6(8):914–25. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0237>
- [23] Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 mzo.;44(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.002>
- [24] Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, et al. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 jun.;4(1):56. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0328-1>
- [25] Chahal HS, Stals K, Unterländer M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, et al. *AIP* mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Engl J Med.* 2011 en.;364(1):43–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008020>
- [26] Iacovazzo D, Korbonits M. Gigantism: X-linked acrogigantism and GPR101 mutations. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30–31:64–9. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.09.007>
- [27] Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH, et al. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Relat Cancer.* 2016 mzo.;23(3):161–70. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0478>
- [28] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 sept. 1;97(9):2990–3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- [29] Larsson C, Skogseid B, Öberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature.* 1988 mzo.;332(6159):85–7. <https://doi.org/10.1038/332085a0>
- [30] Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008 en.;29(1):22–32. <https://doi.org/10.1002/humu.20605>
- [31] Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1). *Hum Mutat.* 2010 en.;31(1):E1089–101. <https://doi.org/10.1002/humu.21170>
- [32] de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 dic. 15;14(1):182. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0708-1>
- [33] Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, Goudet P, Cuny T, Castinetti F, et al. Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021 dic. 1;185(6):863–73. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0630>
- [34] Cohen-Cohen S, Brown DA, Himes BT, Wheeler LP, Ruff MW, Major BT, et

- al. Pituitary adenomas in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: a single-institution experience. *J Neurosurg.* 2021 abr.;134(4):1132-8. <https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS193538>
- [35] Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 febr.;87(2):457-65. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8145>
- [36] Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acromegaly Induced by Ectopic Secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French Nationwide Series of 21 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 jun. 1;97(6):2093-104. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2930>
- [37] Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (París).* 2012 dic.;73(6):497-502. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.09.004>
- [38] Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 my.;94(5):1826-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2083>
- [39] Sambugaro S, Di Ruvo M, Ambrosio MR, Pellegata NS, Bellio M, Guerra A, et al. Early onset acromegaly associated with a novel deletion in CDKN1B 5'UTR region. *Endocrine.* 2015 my.;49(1):58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0540-y>
- [40] Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* 1985 jul.;64(4):270-83. <https://doi.org/10.1097/00005792-198507000-00007>
- [41] Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 sept.;86(9):4041-6. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>
- [42] Kamilaris CD, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol diabetes.* 2019 febr.;127(2-03):156-64. <https://doi.org/10.1055/a-0753-4943>
- [43] Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015 oct.;173(4):M85-97. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0209>
- [44] Bossis I, Stratakis CA. Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004 dic.;145(12):5452-8. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0900>
- [45] Bosco-Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein-Day P. Revisión del complejo de Carney: Aspectos genéticos. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 en.;65(1):52-9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.006>
- [46] Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol.* 2007 en.;19(1):24-9. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32801195eb>
- [47] Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):18-31. <https://doi.org/10.1159/000371819>
- [48] Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary.* 2019 oct.;22(5):456-66. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00974-8>
- [49] Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary.* 2006;9(3):203-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0265-2>

- [50] Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the “complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas” (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 oct.;85(10):3860–5. <https://doi.org/10.1210/jc.85.10.3860>
- [51] Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, et al. Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg.* 2000 mzo.;92(3):413–8. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.3.0413>
- [52] Giraldo FP, Fatti LM, Bertola G, Balza G, Lavezzi E, Pesce S, et al. Carney’s complex with acromegaly as the leading clinical condition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):322–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03024.x>
- [53] Rojo-Álvaro J, Martínez-de Esteban JP, Pineda-Arribas JJ, Ollero-García MD, Munárriz-Alcuaz P. Acromegalia en paciente afecto de complejo de Carney. *Endocrinol Nutr.* 2013 my.;60(5):277–8. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.003>
- [54] Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, et al. Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. *Neurosurgery.* 2017 my.;80(5):780–6. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001384>
- [55] Gorman P, Hewer RL. Stroke due to atrial myxoma in a young woman with co-existing acoustic neuroma and pituitary adenoma. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 1985;48:718–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.7.718>
- [56] Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 jul.;77(1):72–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x>
- [57] Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* 2017 febr.;20(1):116–20. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0788-8>
- [58] Dwight T, Mann K, Benn DE, Robinson BG, McKelvie P, Gill AJ, et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 jun.;98(6):E1103–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1400>
- [59] Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 mzo.;100(3):E531–41. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3399>
- [60] Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B, Pacak K, Stratakis CA. The 3PAs: An Update on the Association of Pheochromocytomas, Paragangliomas, and Pituitary Tumors. *Horm Metab Res.* 2019 jul.;51(7):419–36. <https://doi.org/10.1055/a-0661-0341>
- [61] Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 mzo.;97(3):E357–66. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1179>
- [62] O’Toole SM, Dénes J, Robledo M, Stratakis CA, Korbonits M. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: The association of pituitary adenomas and phaeochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015 ag.;22(4):T105–22. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0241>

- [63] Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, Mastroyannis SA, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 my.;100(5):E710-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4297>
- [64] López-Jiménez E, de Campos JM, Kusak EM, Landa I, Leskelä S, Montero-Conde C, et al. SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 dic.;69(6):906-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03368.x>
- [65] Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J, Lasolle H, Giraud S, Philouze P, et al. Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma: An unusual association in a patient with an SDHD mutation. Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 jul.;98(30):e16594. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016594>
- [66] Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres-Vela E, Giménez-Palop O, Lisbona-Gil A, Martín T, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med.* 2019 nov.;69:14-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.005>
- [67] Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. *Endocr-Relat Cancer.* 2018;25:L37-42. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0065>
- [68] Gadelha MR, Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res.* 2013;41:111-40. <https://doi.org/10.1159/000345673>
- [69] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 dic. 19;3(1):12. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
- [70] Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 abr.;386(1-2):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.022>
- [71] Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 jun.;99(6):1955-69. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826>
- [72] Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, et al. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 nov.;87(11):5104-12. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-012022>
- [73] Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):232-41. <https://doi.org/10.1159/000369802>
- [74] Checa-Garrido A, del Pozo-Picó C. Acromegalia y neurofibromatosis tipo 1. ¿Es casual la asociación entre ambas entidades? *Endocrinol Nutr.* 2013 mzo.;60(3):144-5. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.01.020>
- [75] Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A.* 2017 sept.;173(9):2353-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38308>
- [76] Josefson J, Listernick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr.* 2011 mzo.;158(3):433-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.013>
- [77] Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Growth hormone excess in neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2019;21:1254-5. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0312-1>

- [78] García WR, Cortes HT, Romero AF. Pituitary gigantism: a case series from Hospital de San José (Bogotá, Colombia). *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4). <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000150>
- [79] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M,

Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincón A, et al. Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. *Growth Horm IGF Res.* 2021 oct.;60-61:101425. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101425>