



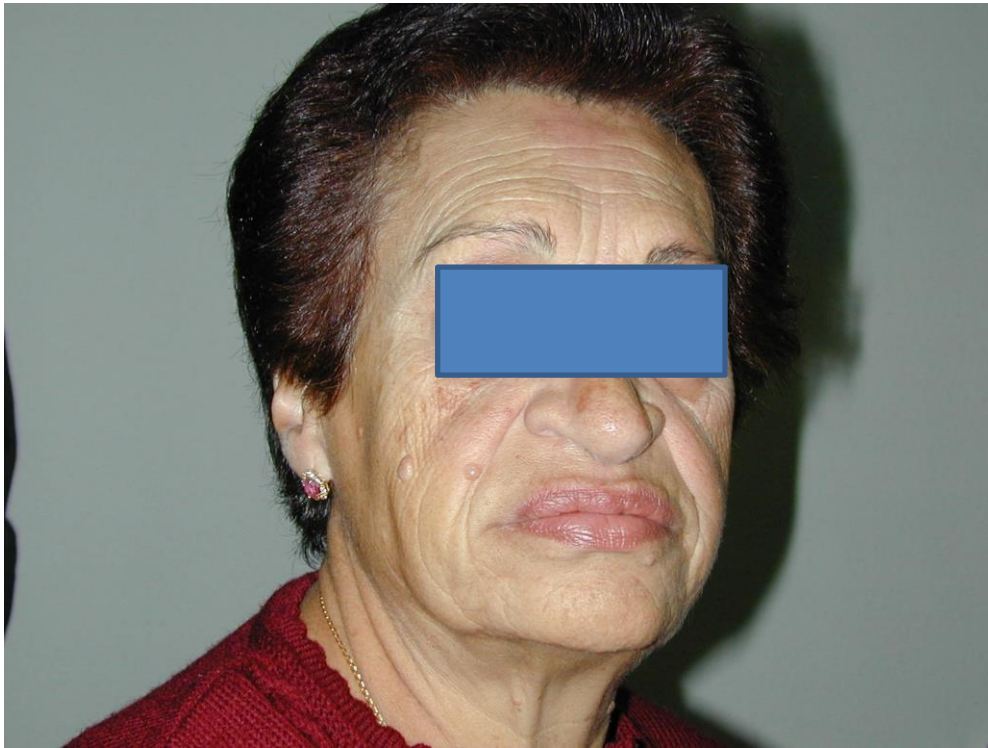
# TALLER CASOS CLÍNICOS DE HIPÓFISIS

## Acromegalia

*Mónica Marazuela (Madrid)*

# Caso 1

En la sala de espera de la consulta,  
paciente diabética...



77 años



# Antecedentes personales

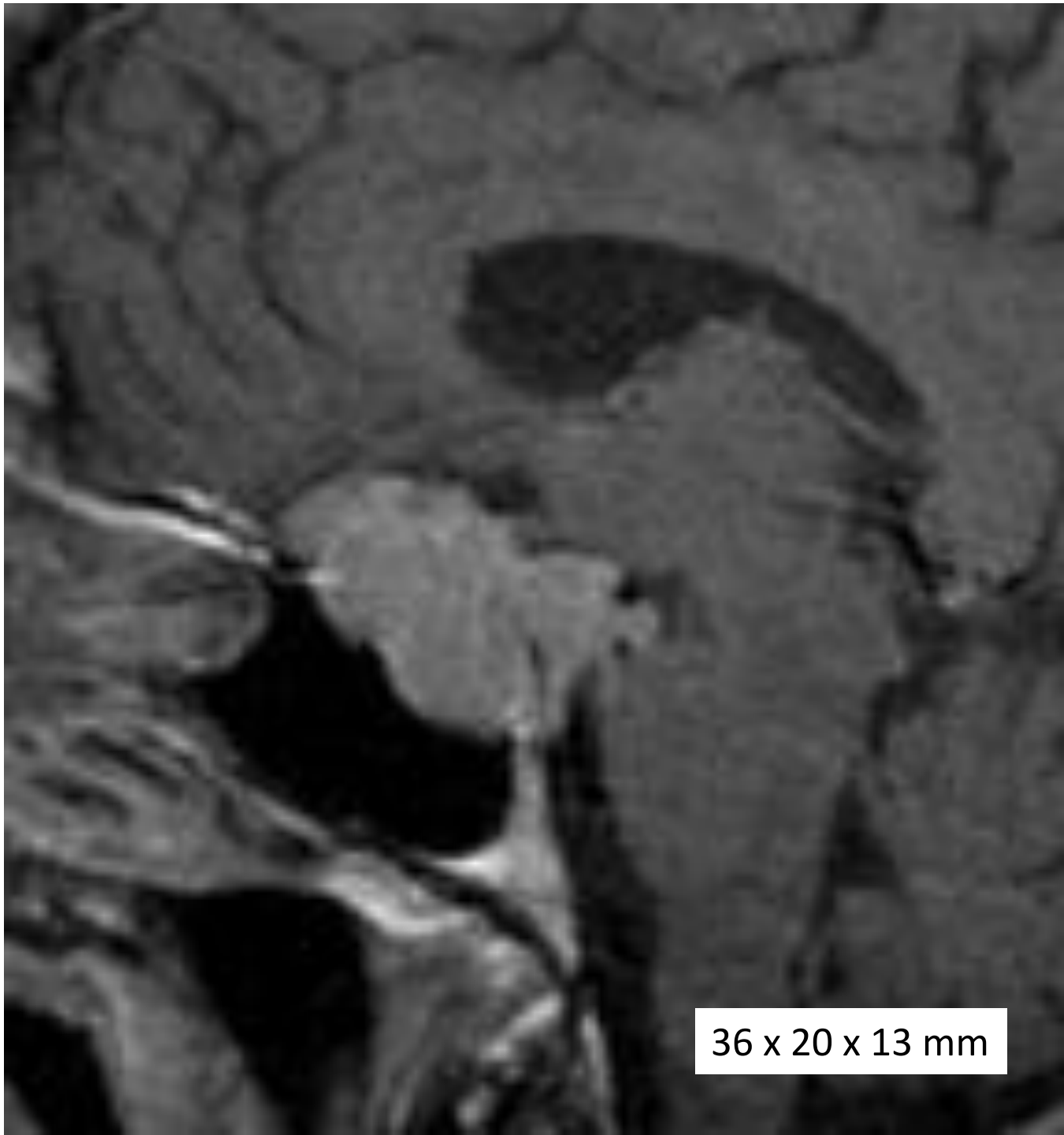
- Cáncer de mama.
  - Mastectomía izquierda + QMT (51 años).
- Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 50 años control aceptable.
- Dislipemia
- Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.
- Prótesis de rodilla izquierda por artrosis (73 años).

# Analítica

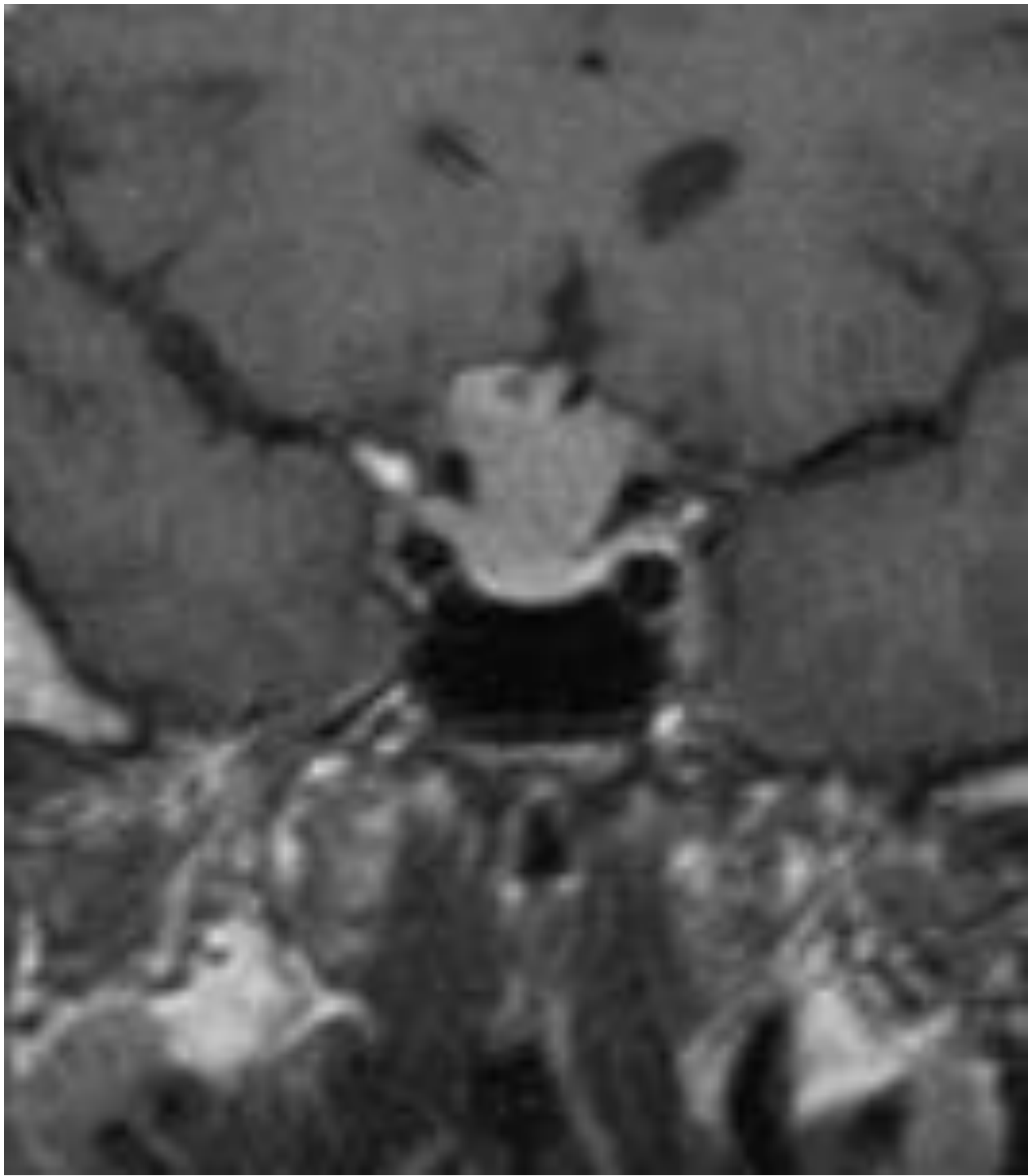
- Glucosa 188 mg/dl, HbA1c 7,6%,
- Colesterol total 172 mg/dl, HDL 49 mg/dl, LDL 93,8 mg/dl.
- TSH 3,32 uUI/ml, T4L 15,04 pg/ml,.
- FSH < 1 U/L, LH < 1 U/L, PRL 1 ng/dl.
- ACTH 15,9 pg/ml, cortisol : 10 ug/dl.
- **GH 8,4 ng/ml,**
- **IGF-1 1118 ng/ml.**

¿Hace falta una curva GH tras sobrecarga oral de glucosa para el diagnóstico?

Paciente diabética. IGF-1 mas de 3 veces rango normal



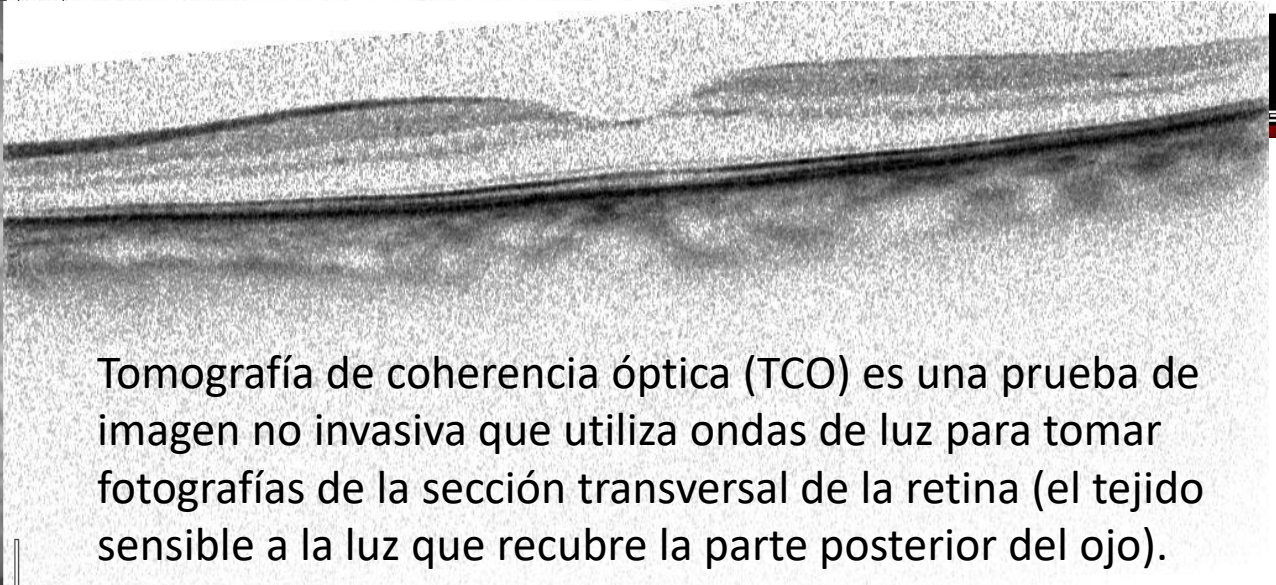
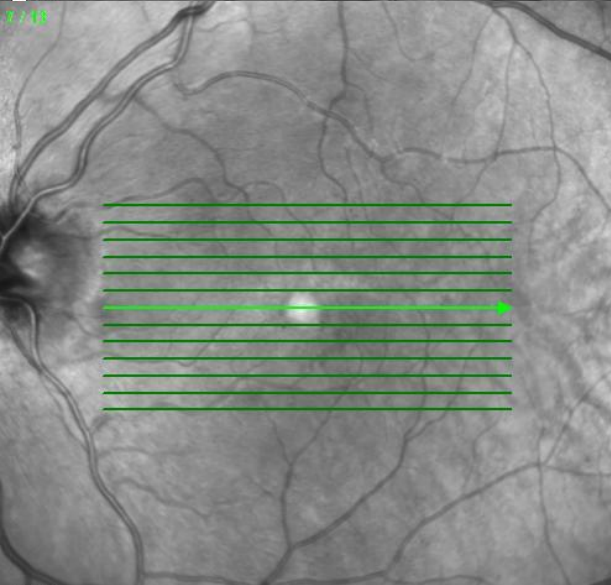
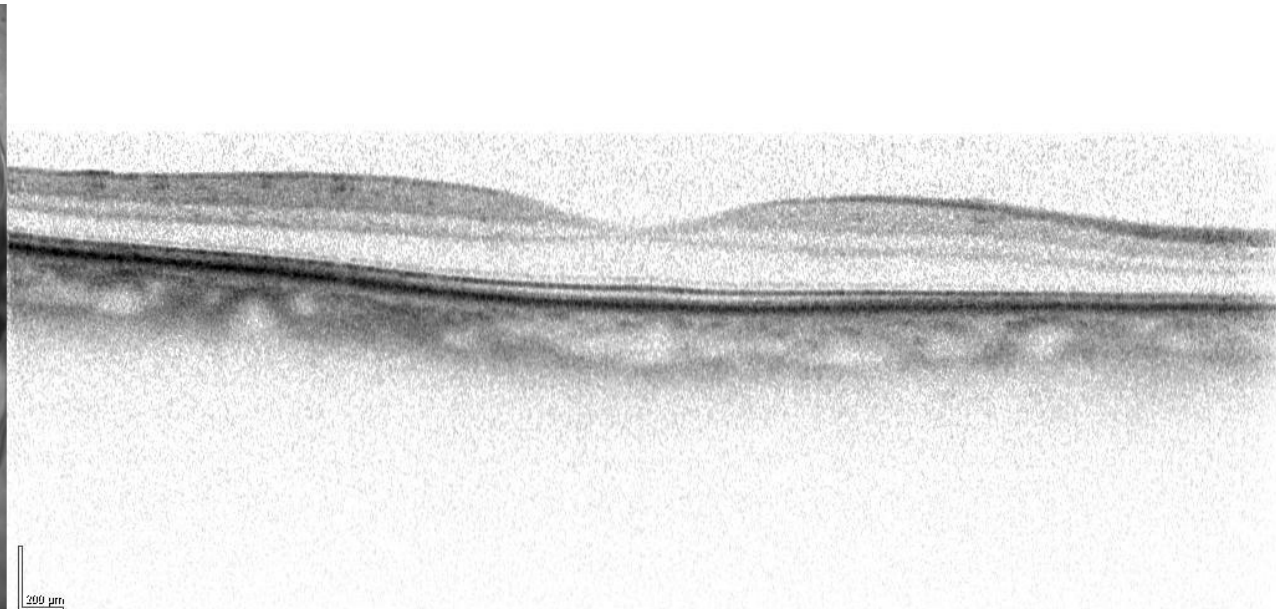
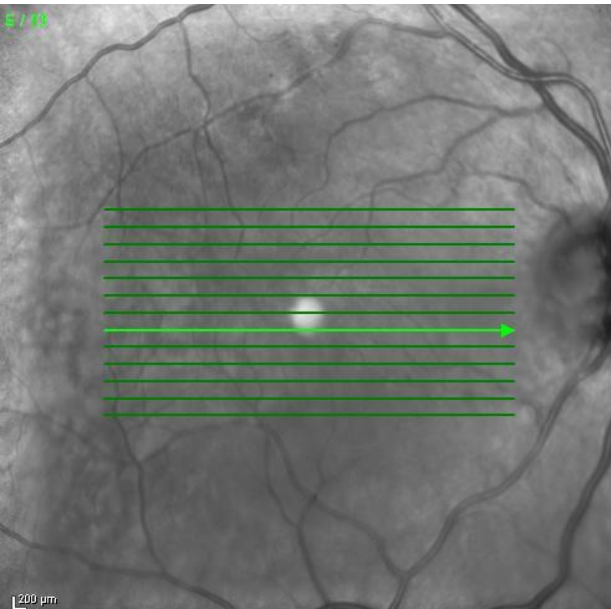
36 x 20 x 13 mm



# 1.¿Qué prueba consideras menos importante en esta fase diagnóstica?

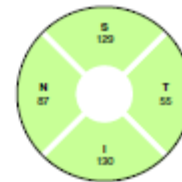
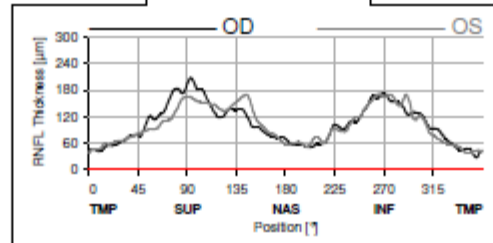
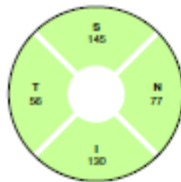
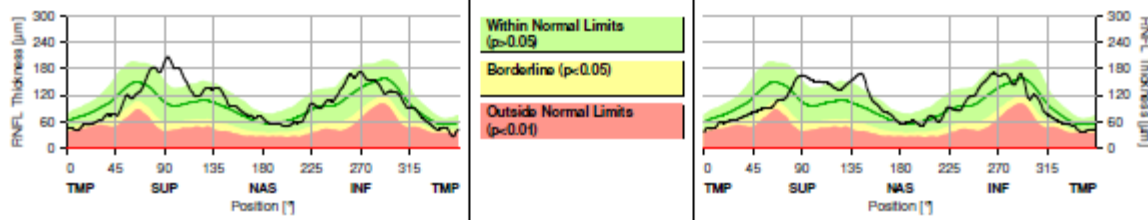
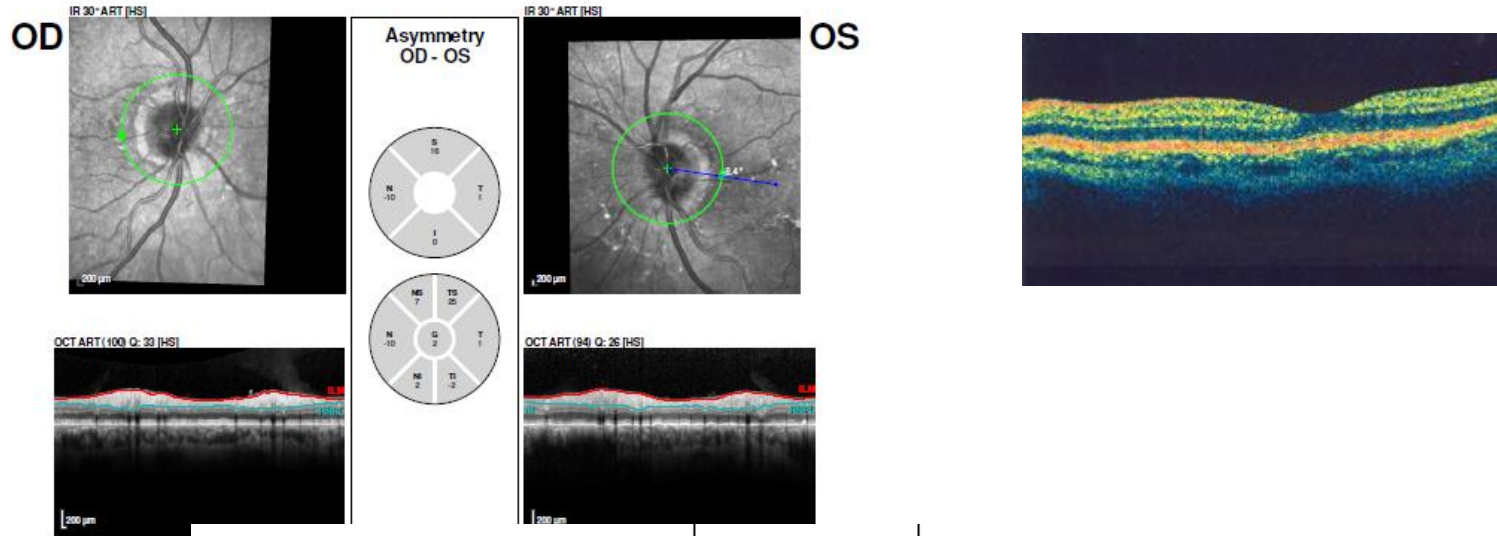
1. Tomografía de coherencia óptica
2. Test de Epworth
3. Ecocardiograma
4. Colonoscopia

# ¿Afectación visual?



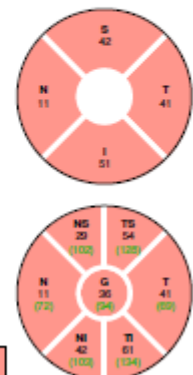
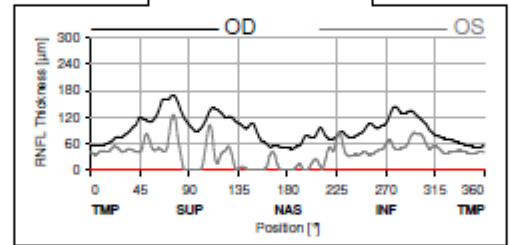
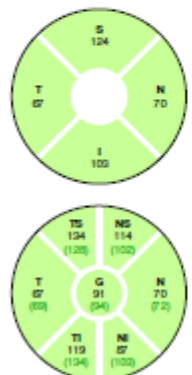
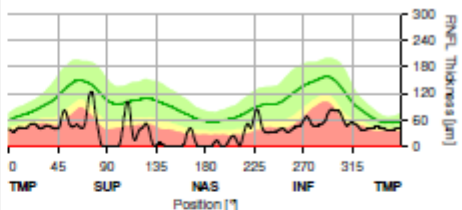
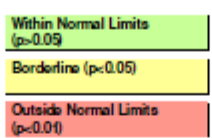
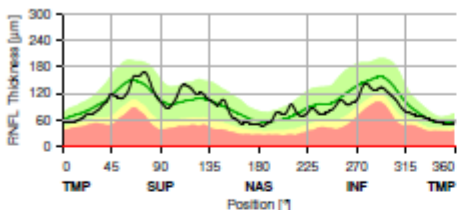
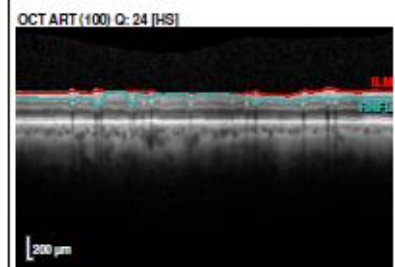
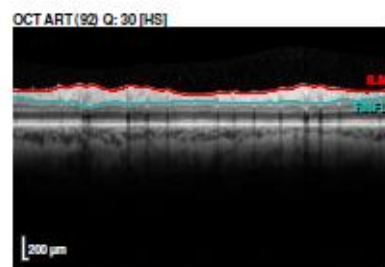
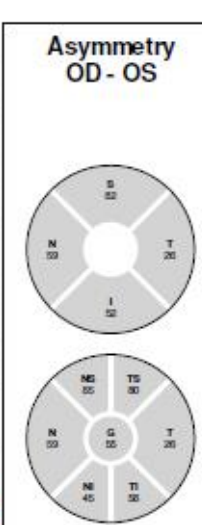
Tomografía de coherencia óptica (TCO) es una prueba de imagen no invasiva que utiliza ondas de luz para tomar fotografías de la sección transversal de la retina (el tejido sensible a la luz que recubre la parte posterior del ojo).

# TCO: tomografía de coherencia óptica



Classification OD  
Within Normal Limits

Classification OS  
Within Normal Limits

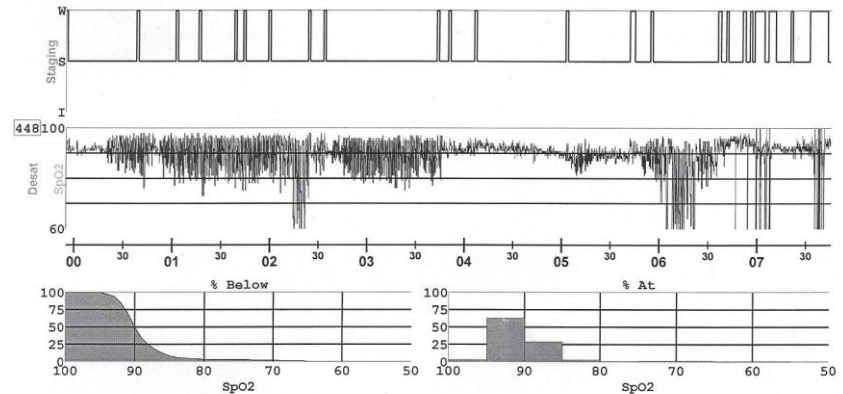
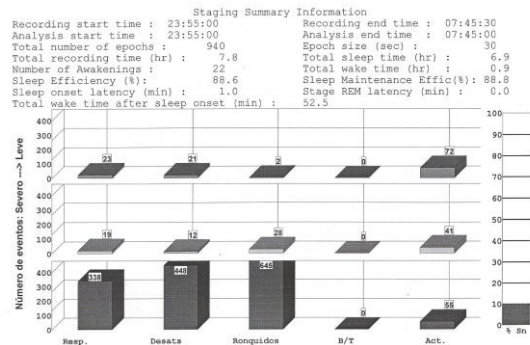


Classification OD  
Within Normal Limits

Classification OS  
Outside Normal Limits

# Estudio de comorbilidades en valoración prequirúrgica de acromegalia

- Revisión del riesgo anestésico: ASA 3
- Estudio apnea del sueño
  - Test Epworth 9
  - Polisomnografía : Síndrome de apnea obstructiva del sueño →CPAP.



- Ecocardiograma: Hipertrofia concéntrica grave. Fracción eyección 35%

Endocrine (2016) 51:203–204  
DOI 10.1007/s12020-015-0787-3

EDITORIAL

Sleep apnea syndrome in acromegalic patients: Can morphological evaluation guide us to optimize treatment?

Ana M. Ramos-Leví<sup>1</sup> · Mónica Marazeta<sup>1</sup>

R42. Consideration should be given to careful perioperative airway management because patients with acromegaly often have a compromised airway (Grade C; BEL 3).

R43. Cardiovascular risk assessment should be performed preoperatively in accordance with standard protocol. Routine echocardiography is not recommended preoperatively, although a role for echocardiography may be suggested, depending on attributable signs and symptoms (Grade C; BEL 4).

Acromegaly Guidelines. Katznelson L. JCEM 2014.

# 1. ¿Qué prueba consideras menos importante en esta fase diagnóstica?

1. Tomografía de coherencia óptica
2. Test de Epworth
3. Ecocardiograma
- 4. Colonoscopia**

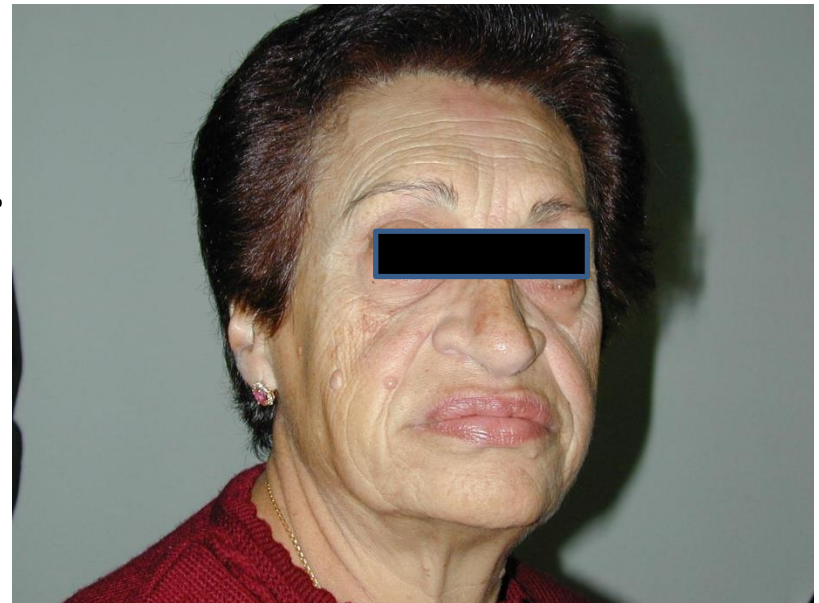
Utilidad diagnóstico



Estudio oftalmológico  
Estudio ASA anestesia  
Estudio de apnea del sueño  
Estudio cardiológico

# Diagnósticos

- Acromegalia por adenoma con extensión extraselar: supraselar, seno cavernoso, seno esfenoidal, cisterna prepontina.
- Síndrome de apnea del sueño grado severo.
- Diabetes mellitus tipo 2 bien controlada
- Dislipemia.
- Hipertensión arterial.
- Disminución fracción eyección.
- Bocio multinodular.
- Osteoporosis.
- No alteraciones visuales



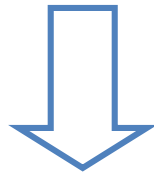
## 2. ¿Qué recomendarías a esta paciente?

1. Cirugía transesfenoidal
2. Tratamiento con análogos de somatostatina
3. Tratamiento con cabergolina
4. Radioterapia

## 2. ¿Qué recomendarías a esta paciente?

1. Cirugía transesfenoidal
- 2. Tratamiento con análogos de somatostatina**
3. Tratamiento con cabergolina
4. Radioterapia

# Tratamiento primario/preoperatorio con ASS



TRATAMIENTO PRIMARIO  
Largo plazo  
Contraindicación cirugía  
Tumores inoperables

- R31. A role of primary medical therapy, especially with somatostatin analogues (SSAs), has been suggested in patients with macroadenomas who have no local mass effects and have a minimal chance of surgical cure (because of extrasellar extension of the tumor, especially into the cavernous sinus) or in patients who are poor surgical candidates or who prefer medical treatment (Grade B; BEL 3).

Extensión extraselar  
Mala candidata cirugía



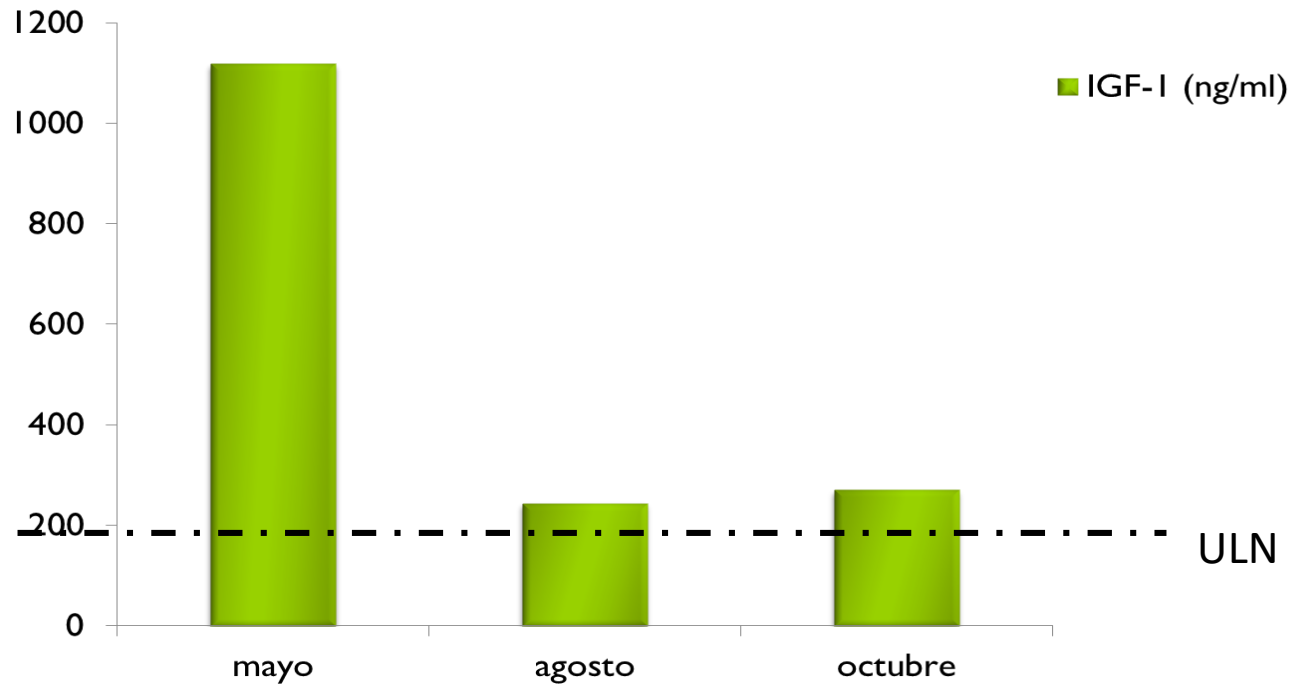
TRATAMIENTO  
PREOPERATORIO

Duración 3-6 meses  
Previo cirugía

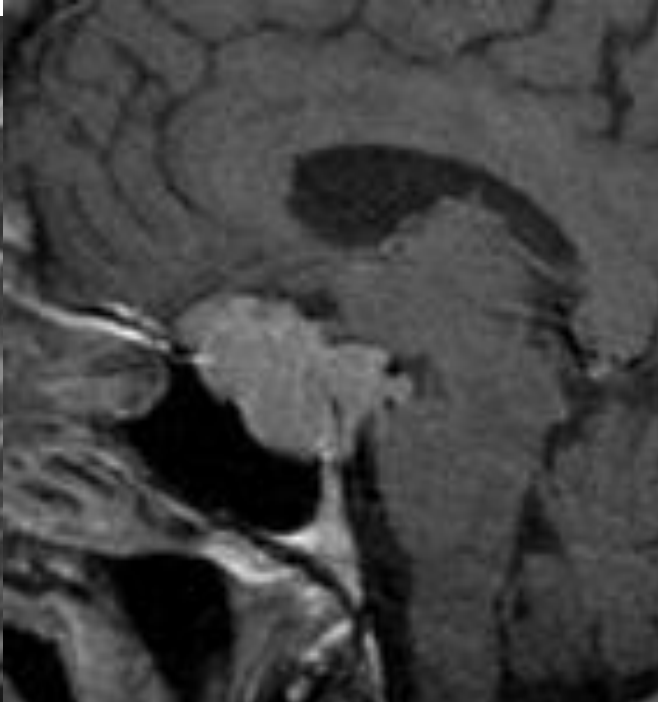
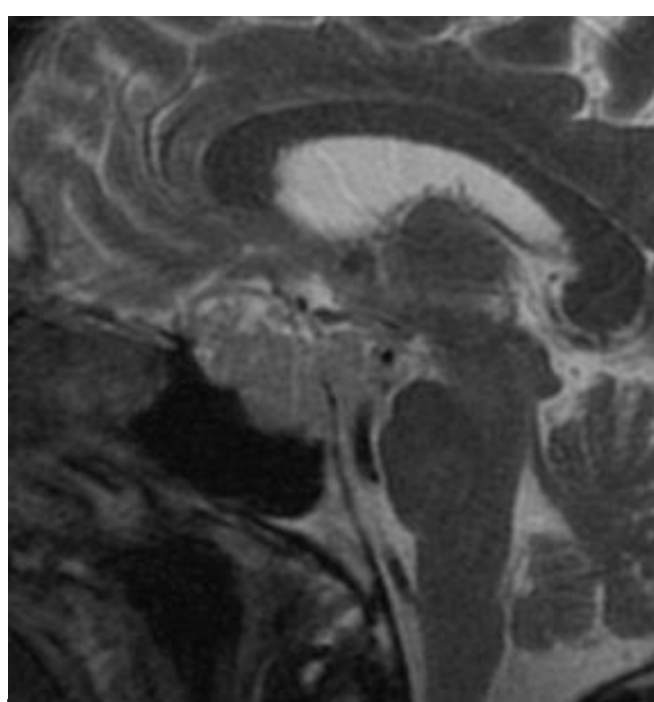
4.4 For patients with severe pharyngeal thickness and sleep apnea, or high-output heart failure, we suggest medical therapy with somatostatin receptor ligands (SRLs) preoperatively to reduce surgical risk from severe comorbidities. (2|@000)

Apnea del sueño  
Insuficiencia cardiaca

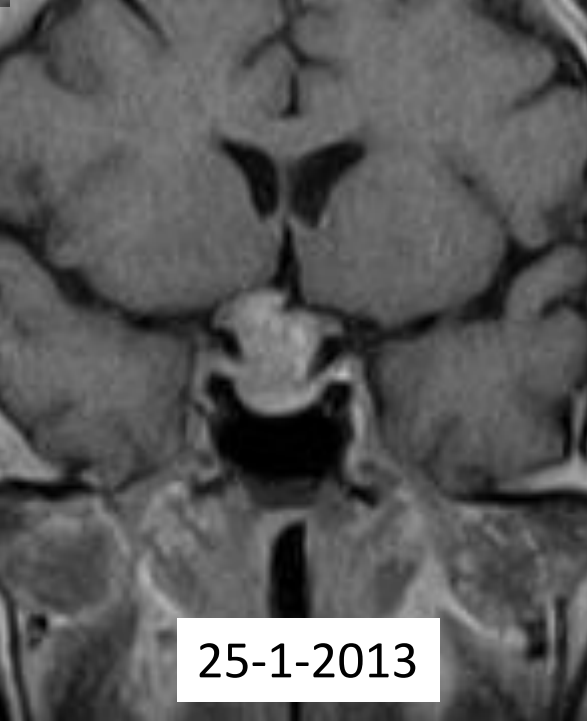
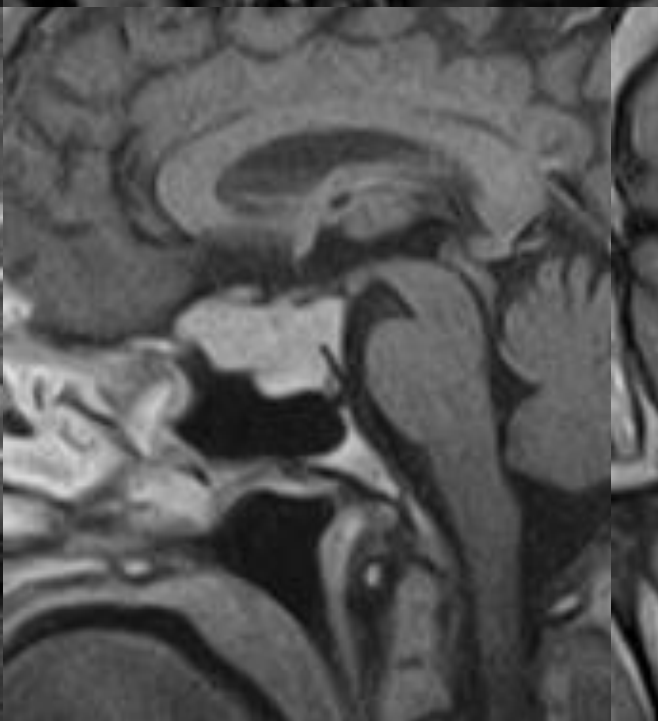
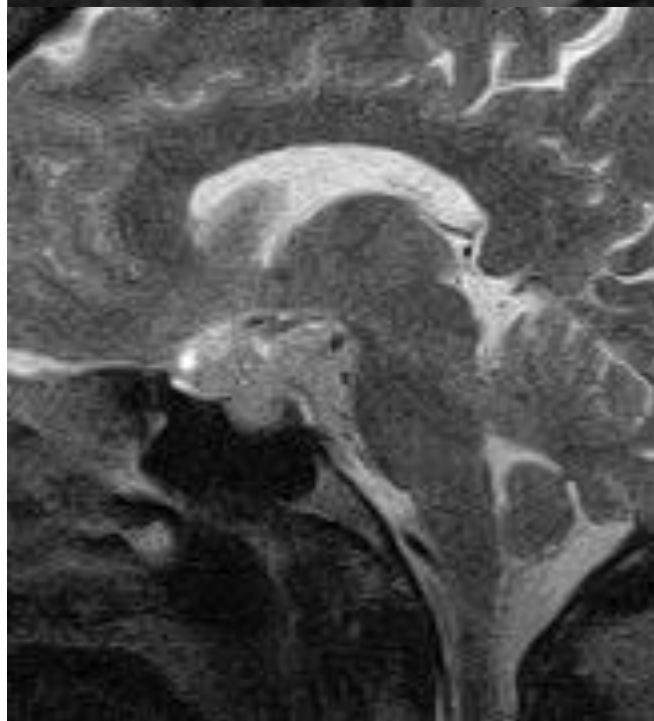
# Respuesta bioquímica a ASS



Sandostatin-Lar 30 mg /mes



31-5-2012



25-1-2013

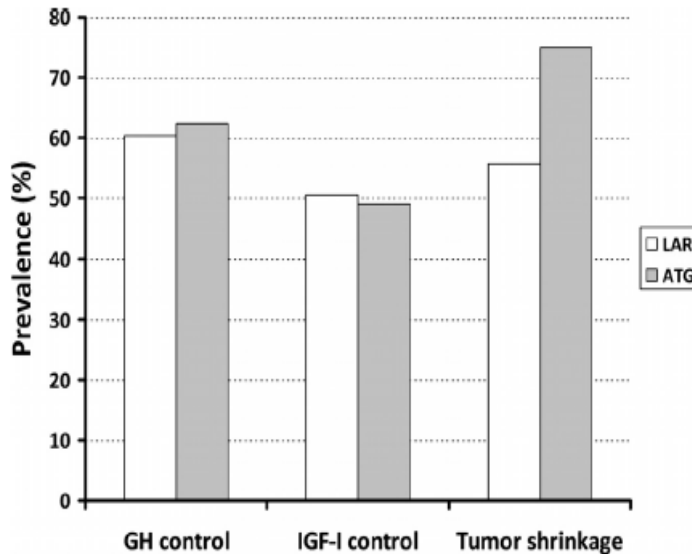
### 3. ¿La respuesta a análogos de somatostatina te parece?

1. Respuesta bioquímica parcial
2. Respuesta tumoral completa
3. Resistencia a análogos
4. 1 y 2 son correctas

# Respuesta / resistencia a ASS

## Mecanismo de acción complejo → Resistencias al tratamiento

Definición de respuesta al tratamiento con SSA (12 meses)



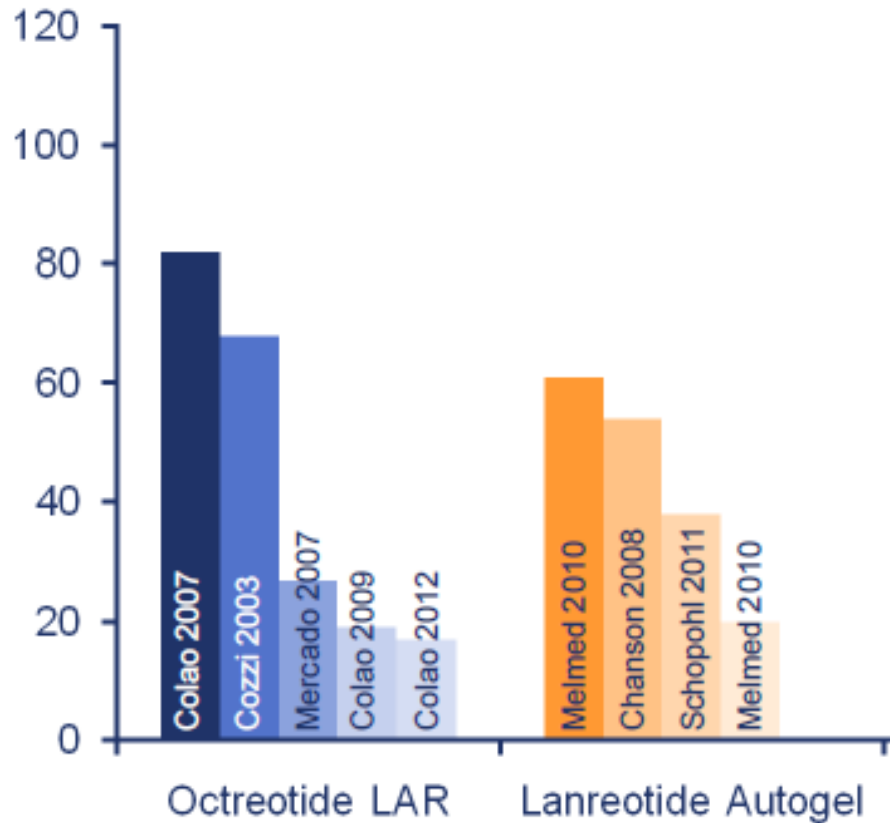
	Respuesta bioquímica	Respuesta tumoral
Respuesta total	GH e IGF-1 "normales"	Primera línea de tratamiento: disminución >20% de tamaño tumoral Segunda línea de tratamiento: estabilización de tumor remanente o no recurrencia
Respuesta parcial	Disminución de GH >50% sin normalización y/o IGF-1 no controlada	Con o sin disminución de tumor
Resistencia	No disminución significativa de GH y niveles de IGF-1 no controlados	Primera línea de tratamiento: no disminución de tamaño Incremento de tamaño en cualquier paciente

Control bioquímico no siempre igual a control tumoral

Un 7% de los controlados bioquímicamente no tienen respuesta tumoral

Un 67% de los no controlados bioquímicamente tiene respuesta tumoral.

# Control bioquímico con ASS



## Posibles causas de discordancia en respuesta a SSA:

- Diferentes criterios de inclusión y exclusión de pacientes
- Mezcla estudios prospectivos (excluyen a los que no finalizan estudio) y retrospectivos (excluyen a no repondedores)
- Tratamiento primario vs secundario ASS
- Diferentes terapias empleadas (cirugía, RT, fármacos)
- Heterogenicidad en definición de control bioquímico y respuesta al tratamiento

\* Solo control IGF-1

Mercado M *et al. Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;88:859–868; Colao A *et al. Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:757–768; Colao A *et al. Endocrine Abstracts* 2012;29:abst OC1.1; Cozzi R *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3090–3098; Colao A *et al. Eur J Endocrinol* 2007;157:579–587; Melmed S *et al. Pituitary* 2010;13:18–28; Chanson P *et al. Clin Endocrinol* 2008;69:299–305; Schopohl J *et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:156–162; Trainer PJ *et al. N Eng J Med* 2000;342:1171–1177; van der Lely AJ *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1589–1597; van der Lely AJ *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1589–1597; Sandret L *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1327–1335; Melmed *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509–17

### 3. ¿La respuesta a análogos de somatostatina te parece?

1. Respuesta bioquímica parcial
2. Respuesta tumoral completa
3. Resistencia parcial a análogos
- 4. 1 y 2 son correctas**

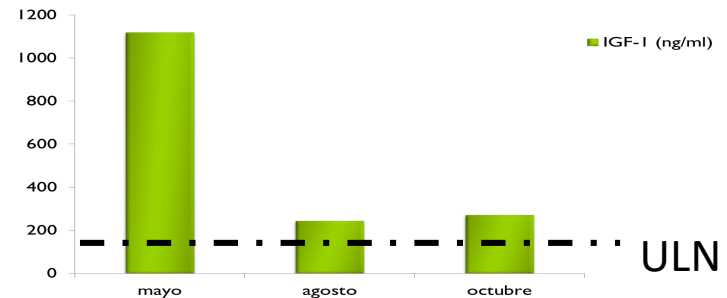
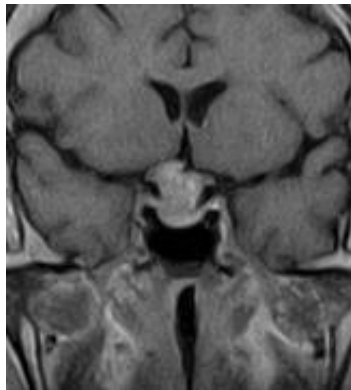


Descenso > 50% IGF-1: respuesta bioquímica parcial

Descenso > 20% tumor: respuesta tumoral completa

# Resumen de la situación

- Mujer de 77 años con acromegalia.
  - Adenoma con extensión supraselar y a los senos cavernosos y esfenoidal.
  - No clara afectación del nervio óptico.
  - Respuesta bioquímica parcial ( $\downarrow > 50\%$  IGF-1).
  - Respuesta tumoral ( $\downarrow >20\%$  tumor)
- Bocio multinodular.
  - Nódulos no sospechosos
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño grado severo.
- Disminución fracción eyección



## 4. ¿Qué tratamiento ves más indicado?

1. Cirugía transesfenoidal
2. Cambiar de análogo SS
3. Aumentar la dosis de análogo
4. Añadir cabergolina a los análogos SS

# ¿Qué puede ofrecer la CTE a esta paciente?

Aunque no se quite todo el tumor, el debulking o resección quirúrgica subtotal puede mejorar la respuesta posterior a los SSA

Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C et al. Eur. J. Endocrinol. 2005.152,61–66

	GH < 2ug/l	IGF-1: N
SSA 1°	29%	46%
<b>RESECCION SUBTOTAL</b>		
SSA 2°	54%	78%

Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. J Clin Endocrinol Metab 91: 85–92, 2006

	GH NORMAL	IGF-1: N
SSA 1°	14%	10%
<b>RESECCION SUBTOTAL</b>		
SSA 2°	56%	55%
RESECCION > 75%		72%
RESECCION < 75%		36%

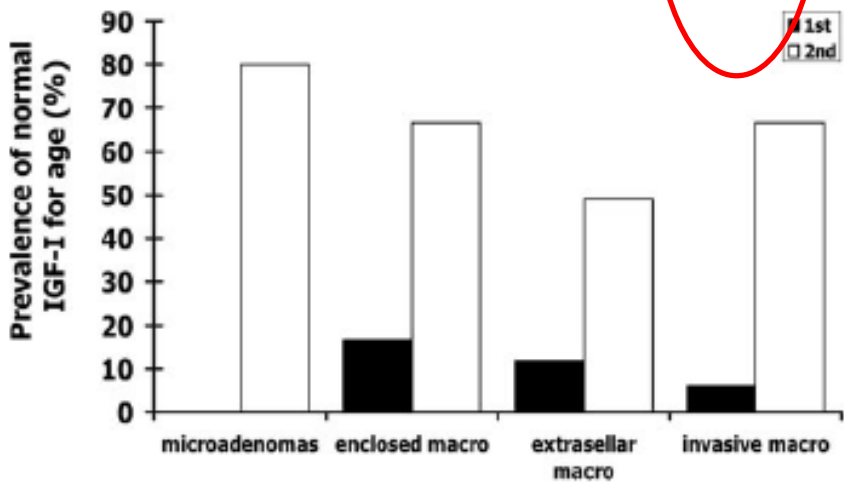


FIG. 4. Prevalence of normal IGF-I levels during the first (■) and second (□) courses of SSA treatment in relation to tumor size.

# ¿Cambio de análogo de SSA?

## ESTUDIOS “Crossover”

Schopohl J. Exp Clin End Diabetes 2011

Tutuncu Y. Pituitary 2011

Kelly P. Endocr Prac 2010

Andries M. Clin Endocrinol 2008

Auriemma RS Endocrinol Invest. 2008

Ronchi CL. Clin Endocrinol 2007

Van Thiel SW. Eur J Endocrinol 2004

Ashwell SG. Eur J Endocrinol 2004

Alexopoulo O. Eur J Endocrinol 2004

## Alexopoulo O. Eur J Endocrinol 2004

Serum GH and IGF-I concentrations and side effects and tolerability of treatments with octreotide LAR and L-Autogel in the 25 acromegalic patients.

	Octreotide LAR	L-Autogel	P
Mean GH ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>§</sup>	2.4±1.8	2.9±2.4	NS
IGF-I ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>§</sup>	337±202	332±193	NS
Glucose (mmol/l) <sup>§</sup>	6.3±1.5	6.4±1.8	NS
HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>§</sup>	6.1±0.9	6.1±0.9	NS
Local side effects			< 0.001
Erythema*	1	1	
Pain*	19	3	
Swelling*	9	2	
General side effects			NS
Nausea*	3	2	
Diarrhoea*	2	4	
Abdominal discomfort*	3	2	

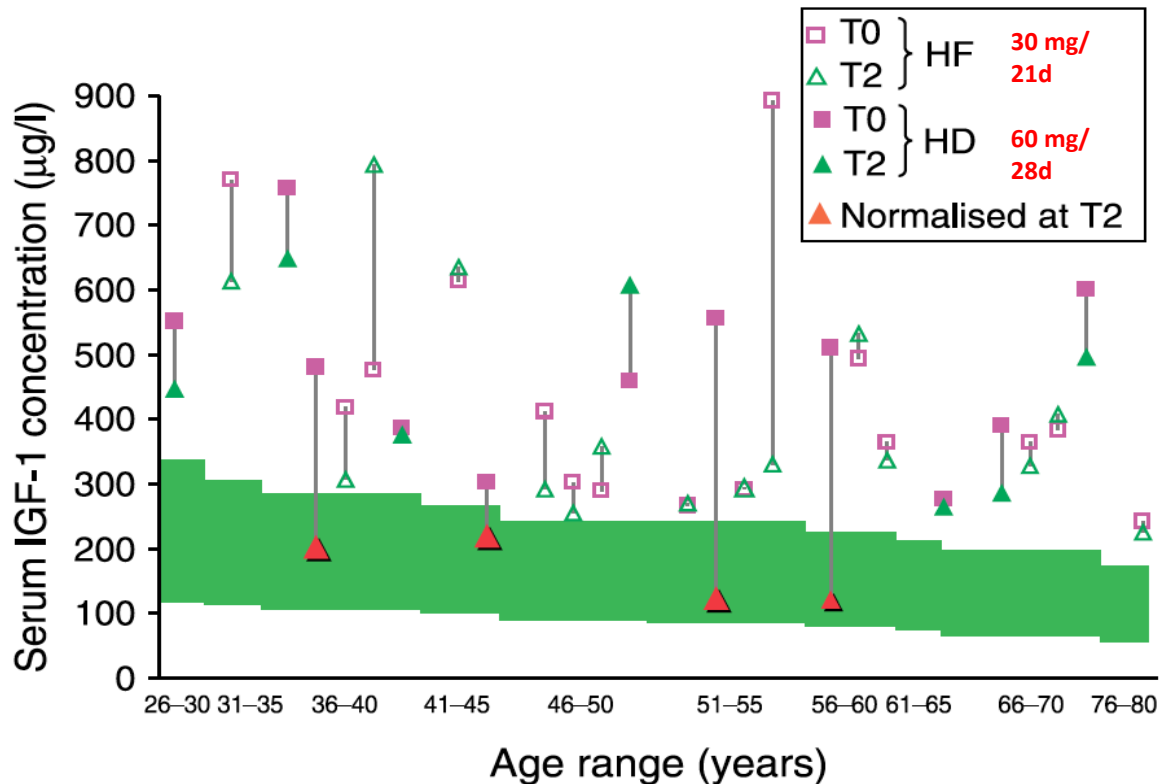
\* Number of patients.

§ Mean±s.d.

Lanreotide ATG y octreotide LAR parecen equivalentes para mantener GH e IGF-I controladas.

# ¿Aumentar dosis o frecuencia de ASS?

Preselección: al menos 50% de reducción de GH con el tratamiento previo con SSA a dosis habituales.



A las 24 semanas, el 27% del grupo de alta dosis logró control de GH y el 36% normalizo IGF-I.

Giustina A, Eur. J. Endocrinol. 2009

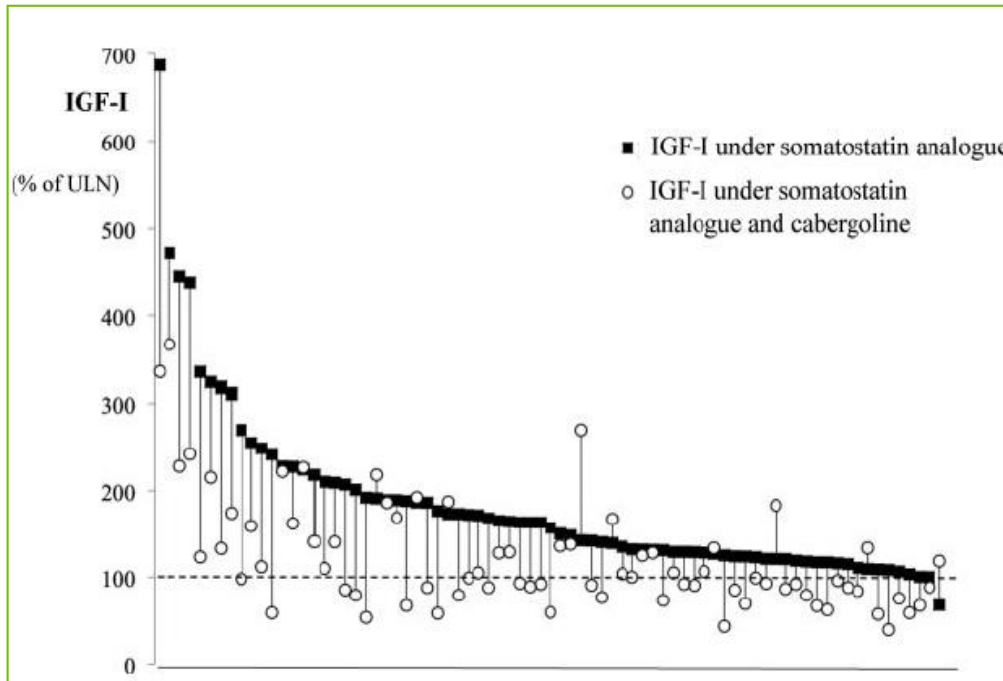
En pacientes que responden parcialmente a SSA, aumentar la dosis puede ayudar a normalizar GH/IGF-I en un 25% adicional de casos

# Tratamiento combinado ASS 1<sup>a</sup> + cabergolina

ORIGINAL ARTICLE  
Endocrine Care

## Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis

Laure Sandret, Patrick Maison, and Philippe Chanson



## SSA + CAB: 5 ESTUDIOS 77 PACIENTES

- El 52% (42 pac.) alcanzan una IGF-I normal.
- SSA + CAB reduce IGF-I en un 30% y la GH en un 19%.
- La respuesta guarda una relación directa con:
  - IGF-I BASAL (< 150%)
- La respuesta no guarda relación con
  - Dosis de cabergolina
  - Duración del tratamiento
  - PRL basal

**ESTA COMBINACIÓN PUEDE SER UTIL EN PACIENTES PARCIALMENTE RESPONDEDORES A LOS SSA Y CON UNA IGF-I MARGINALMENTE ELEVADA (HASTA 150-160%)**

## 4. ¿Qué tratamiento ves mas indicado?

1. Cirugía transesfenoidal
2. Cambiar de análogo SS
3. Aumentar la dosis de análogo
4. **Añadir cabergolina al análogo de SS**



La paciente normaliza IGF-1. Se estabiliza el tumor.  
No se interviene

# Puntos de interés del caso 1

- Utilidad curva SOG para GH en el diagnóstico de acromegalia
- Valoración inicial comorbilidades en paciente acromegálico antes de la cirugía
- Indicaciones tratamiento primario ASS
- Tratamiento combinado ASS con cabergolina

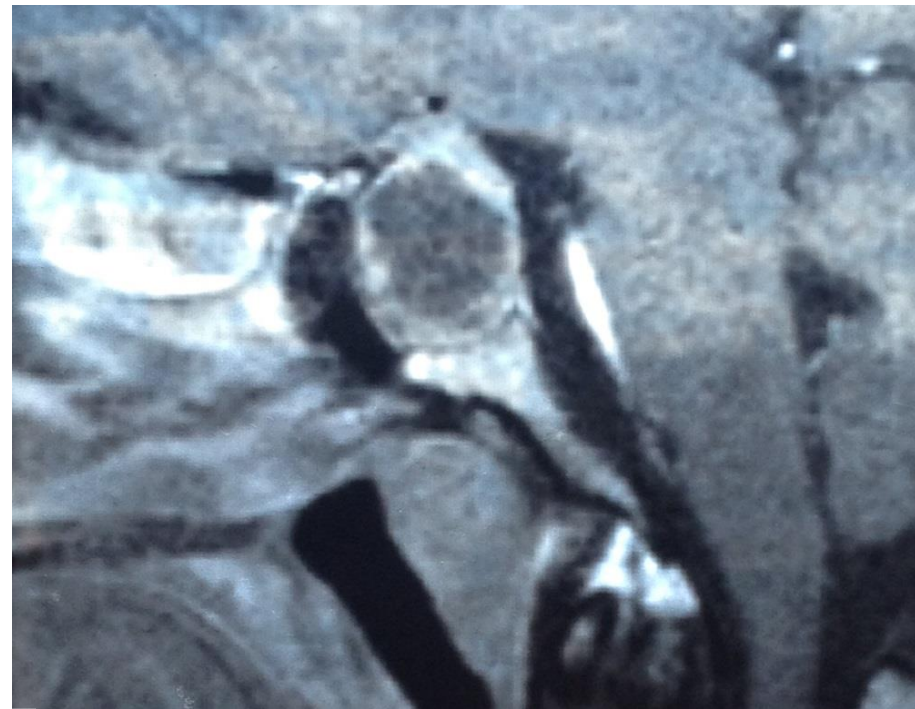
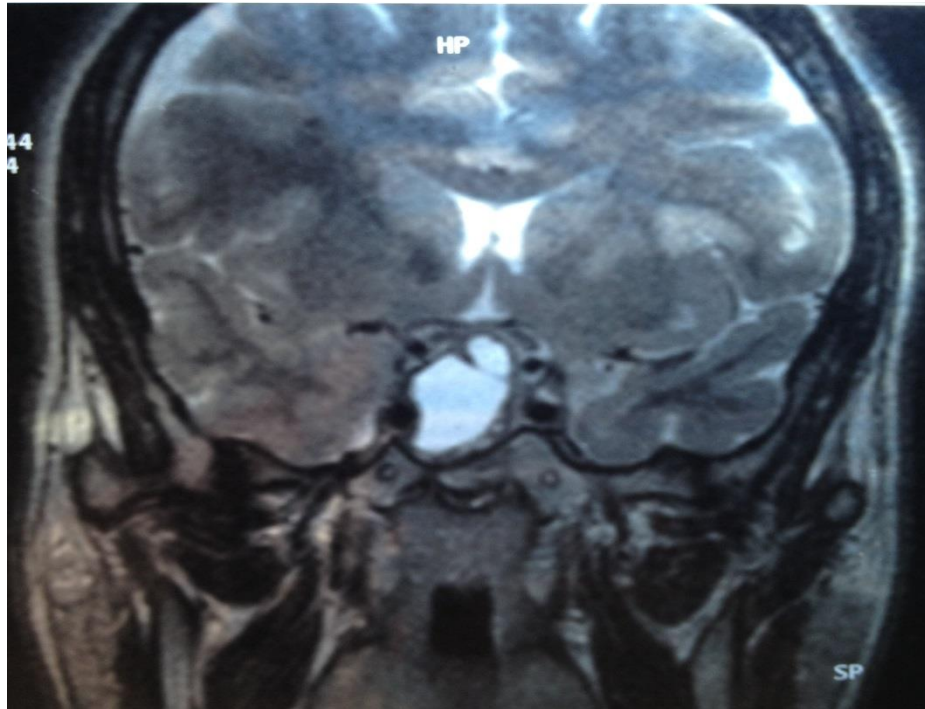
# Caso 2

# Caso 2

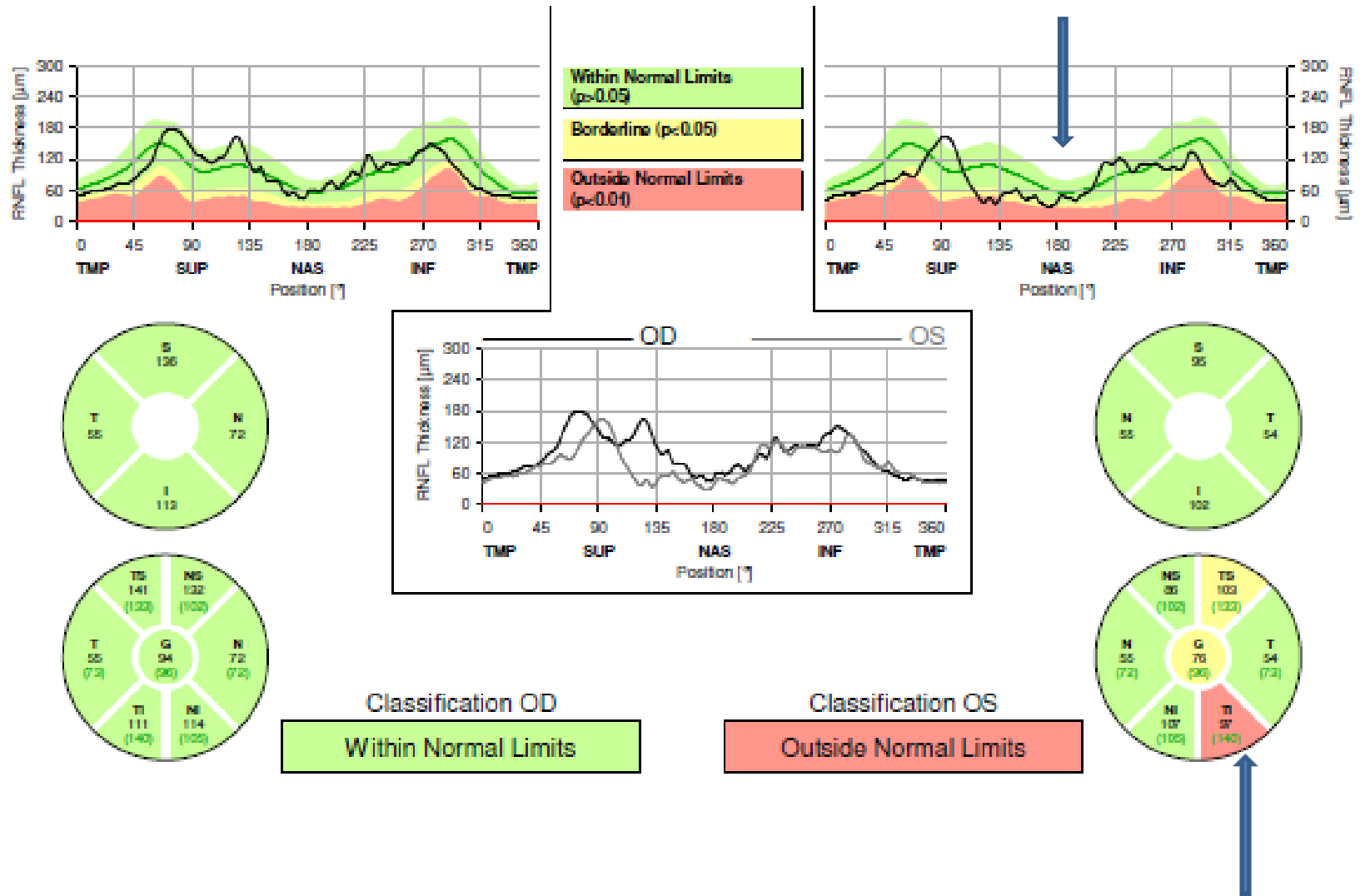
- Mujer de 45 años con acromegalia
- HISTORIA PREVIA:
  - Dolores articulares, sudoración, fatiga y cefaleas.
  - HTA desde hace 2 años → inició IECAs.
  - No otros antecedentes relevantes.
- ANALÍTICA
  - **IGF-I 710 ng/ml** (normal 84–233 ng/ml).
  - **GH nadir tras SOG 75 g: 2.4 ng/ml.**
  - PRL 45 ng/ml (normal < 25 ng/ml).
  - HbA1c 5.9%.



# RM al diagnóstico



# OCT paciente



## 5. ¿Que resultado del OCT tiene un peor pronóstico de recuperación visual tras cirugía?

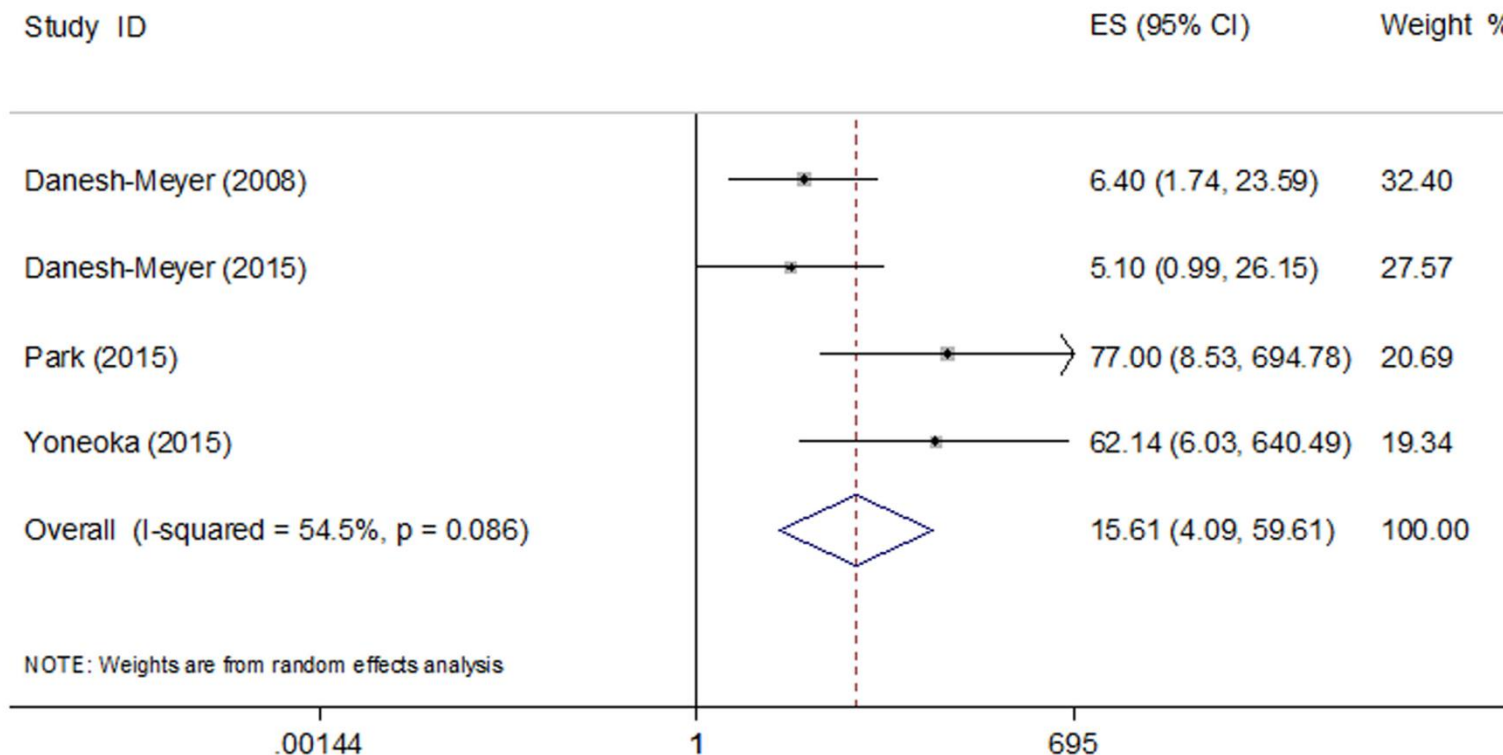
1. Grosor medio de 20 micras
2. Grosor medio de 50 micras
3. Grosor medio de 70 micras
4. Depende de la campimetría

## 5. ¿Que resultado del OCT tiene un peor pronóstico de recuperación visual tras cirugía?

- 1. Grosor medio de 20 micras**
2. Grosor medio de 50 micras
3. Grosor medio de 70 micras
4. Depende de la campimetría

# Utilidad OCT predicción

Zhang, Oncotarget, 2017, 8: 59148-59155



El grosor de fibra retiniana preoperatorio puede predecir la recuperación postoperatoria en pacientes con compresión quiasmática.

## 6. ¿Qué tratamiento recomendarías a esta paciente?

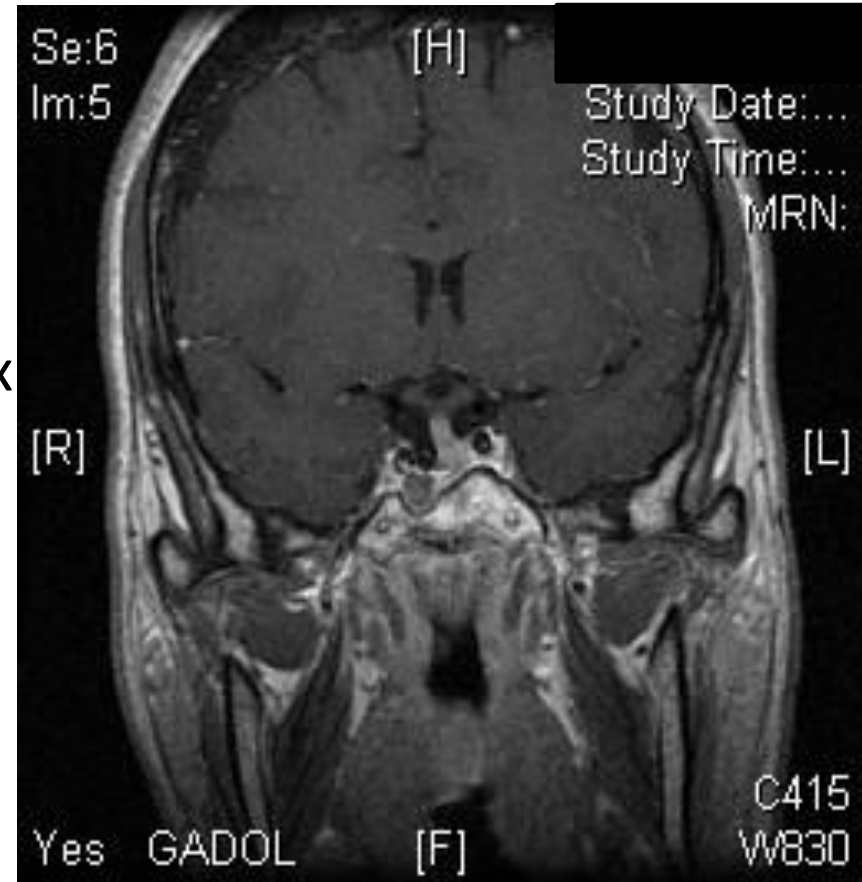
1. Cirugía transesfenoidal
2. Tratamiento con análogos de somatostatina
3. Tratamiento con cabergolina
4. Radioterapia

## 6. ¿Qué tratamiento recomendarías a esta paciente?

1. Cirugía transesfenoidal
2. Tratamiento con análogos de somatostatina
3. Tratamiento con cabergolina
4. Radioterapia

# Tras la cirugía persiste tumor

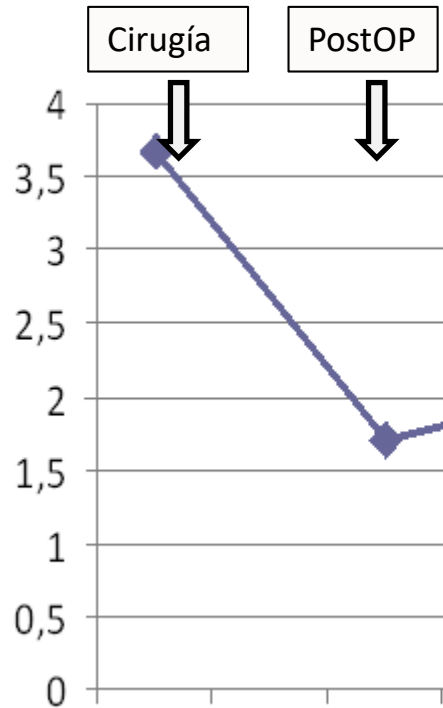
- **Analítica:**
  - IGF-I 480 ng/ml
  - GH tras SOG 1,4 ng/ml
  - PRL 44 ng/ml
- **Campimetría:** normal
- **RM hipofisaria (6 meses):**
  - Tumor residual – resto lateroselar izquierdo de aprox 6 mm.
  - Persiste invasión seno cavernoso
- **¿Qué tto hacemos?**



# Acromegalia persistente tras CTE

Tras cirugía: IGFI: 478, IGFI index: 1,71, GH: 6

¿Que tratamiento indicamos?



# Acromegalia persistente tras CTE

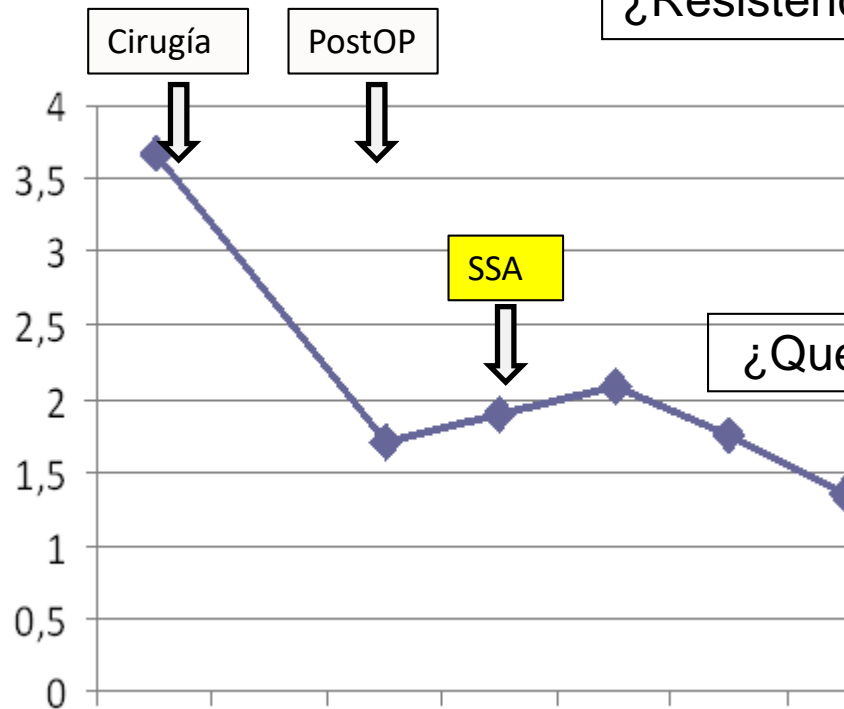
Tras cirugía: IGFI: 478, IGFI index: 1,71, GH: 6

¿Que tratamiento indicamos?

Análogos de somatostatina

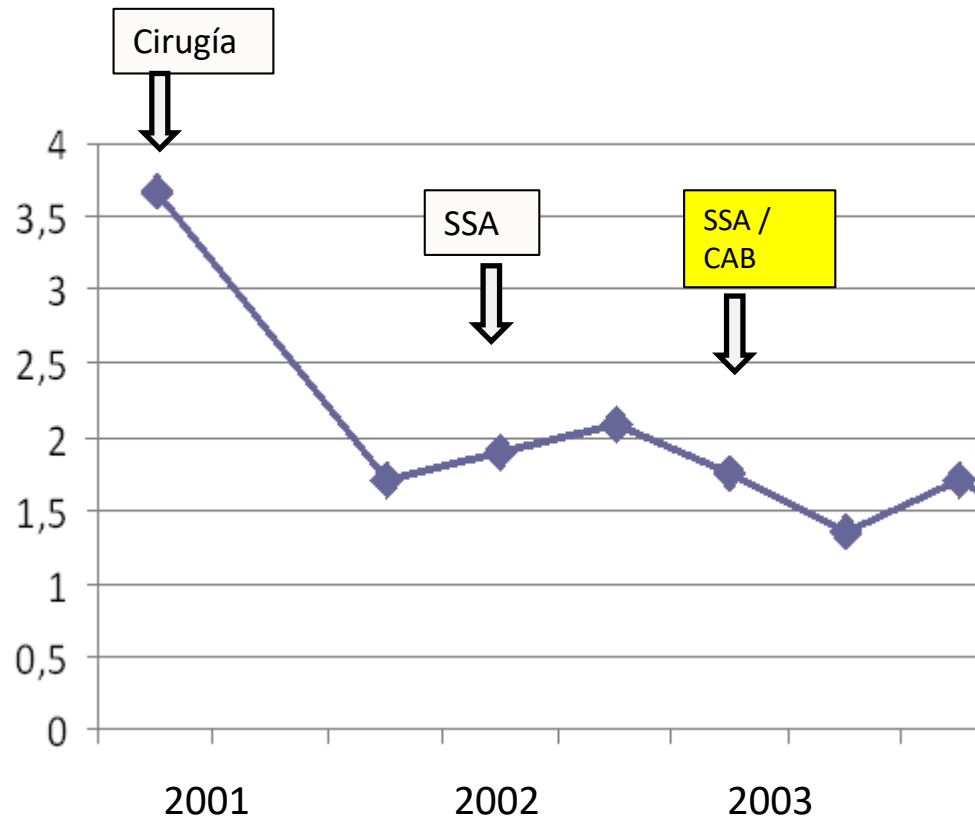
Respuesta a análogos

9 meses ASS. IGFI- index: 1,9  
¿Resistencia análogos somatostatina?



¿Que TTO hacemos?

# Tratamiento tumor persistente tras cirugía



## 7. ¿Qué tratamiento ves indicado?

1. Cambiar a pegvisomant
2. Cambiar a pasireotide
3. Aumentar dosis de cabergolina
4. Todas están indicadas

## 7. ¿Qué tratamiento ves indicado?

1. Cambiar a pegvisomant
2. Cambiar a pasireotide
3. Aumentar dosis de cabergolina
- 4. Todas están indicadas**

# ¿Qué esperamos conseguir tratamiento pegvisomant



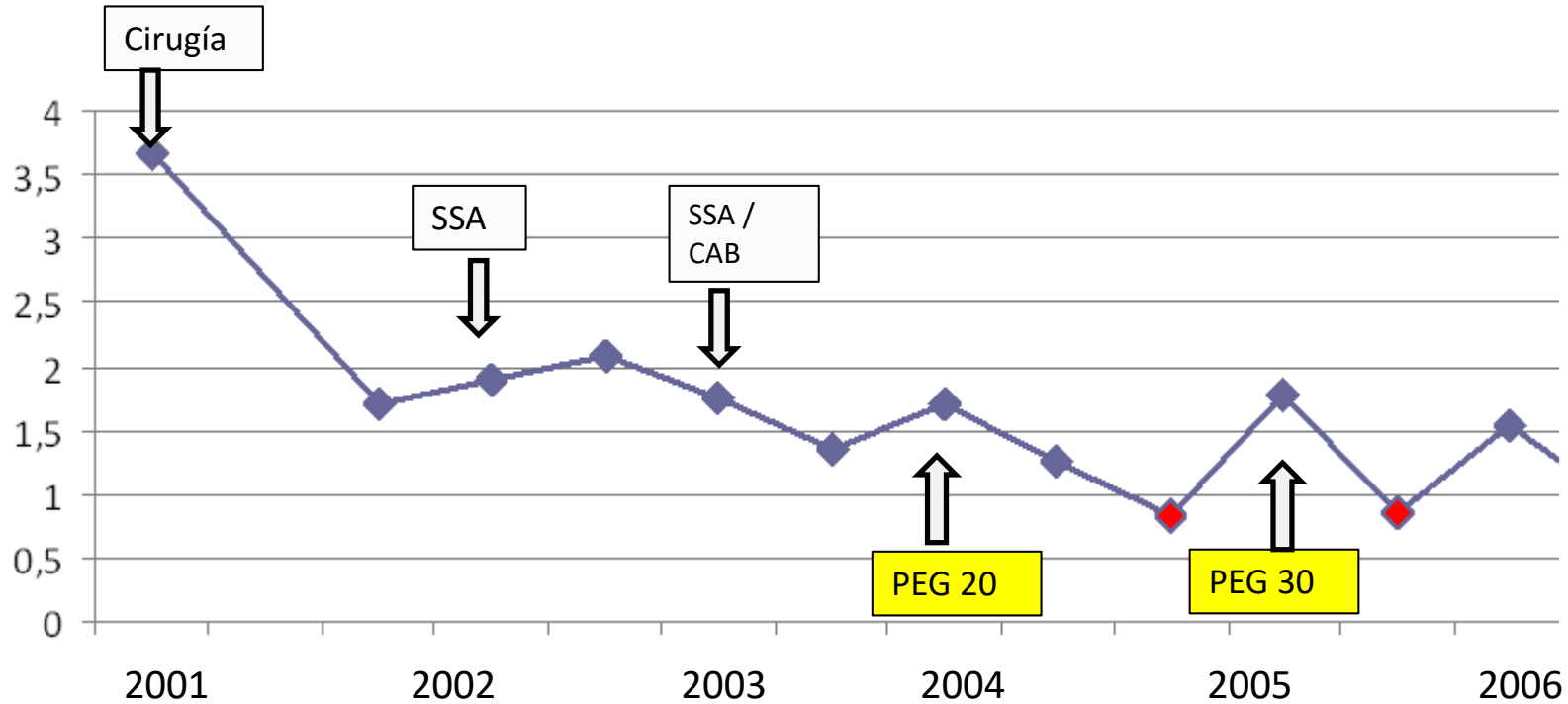
## Predictores de mejor respuesta PEG

- Hombre
- IMC “normal”
- Niveles no muy altos de GH y/o IGF-1
- RT previa

46-95 % (estudios observacionales o retrospectivos)  
62% (2009)

Van der Lely et al. Lancet 2001;358:1754-1759  
Trainer PJ: ACROSTUDY. Eur J Endocrinol 2009;161 (suppl 1):S19-S24  
Van der Lely et al. J Clin Endocrinol Metab . 2012;97:1589-1597  
Marazuela M et al. European Journal of Endocrinology 2009;160:535-542  
Bernabeu I et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:222-229  
Giustina A et al. J Endocrinol Invest .2014; 37:1017-1030  
Sesnilo G et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81:883-890  
Grotolli et al. Endocrine 2015;48:334-341

# Tratamiento tumor persistente tras cirugía

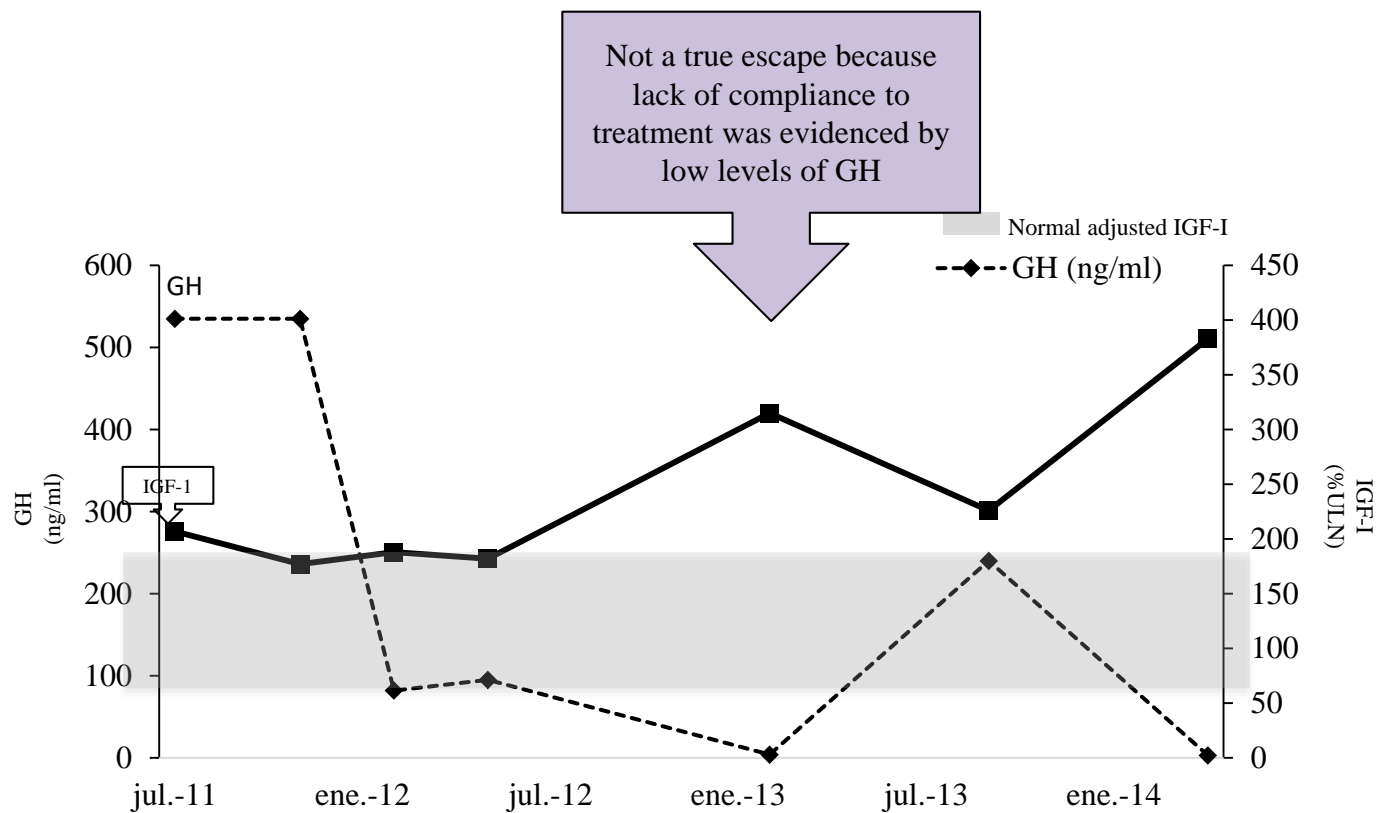


Posible “escape” a dosis crecientes de pegvisomant.  
¿Que hacemos?

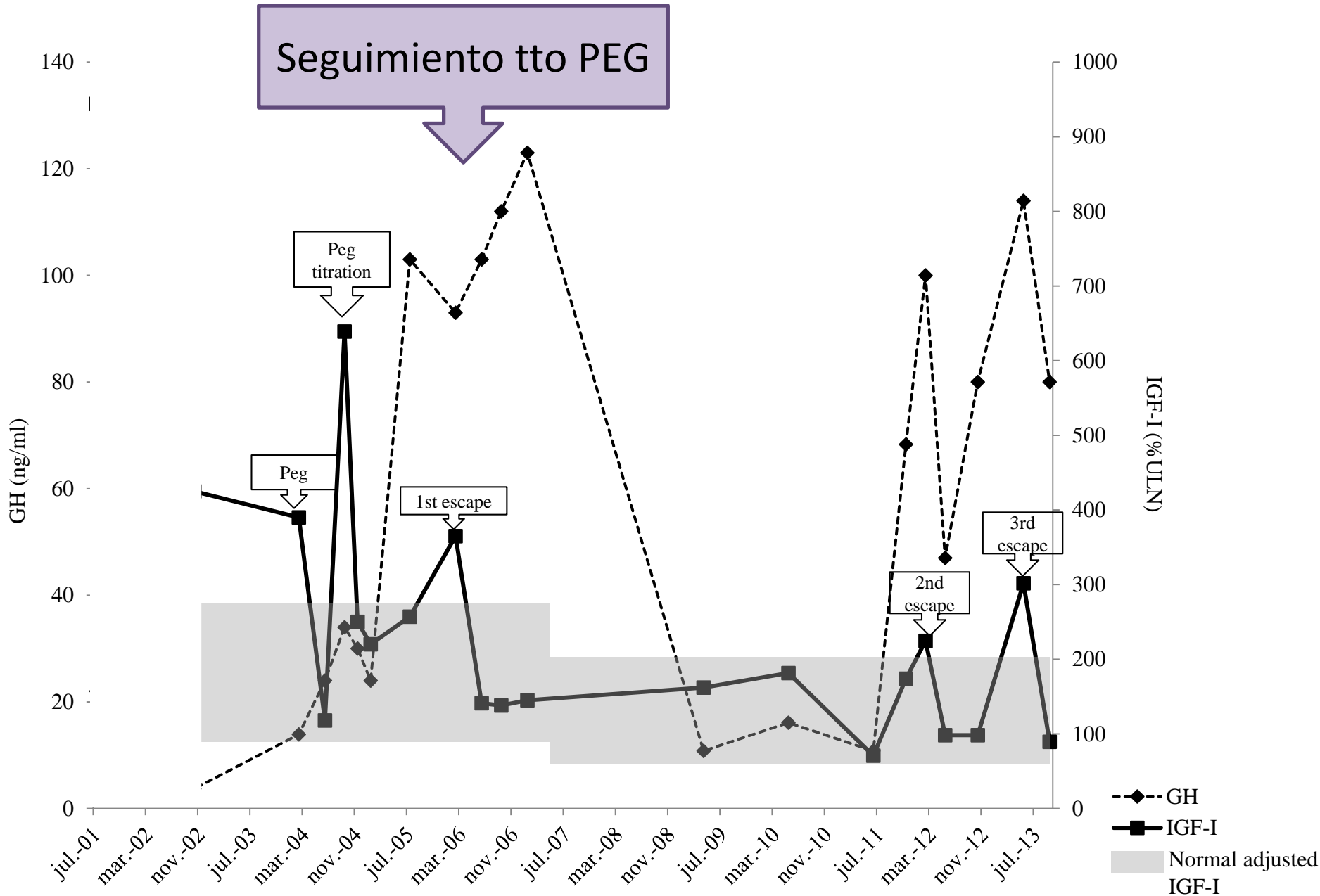
## 8. ¿Qué está pasando: escape a PEG?

1. No cumple tratamiento con pegvisomant
2. Lipohipertrofia
3. Cambio medición de IGF-1
4. Verdadero escape a PEG

# En el ensayo la GH puede cross-reaccionar con PEG y ayudarnos a ver si sigue tto



Ramos-Levi et al. Clin Endocrinol 2016;84:540.



En el ensayo la GH puede cross-reaccionar con PEG y ayudarnos a ver si sigue tto



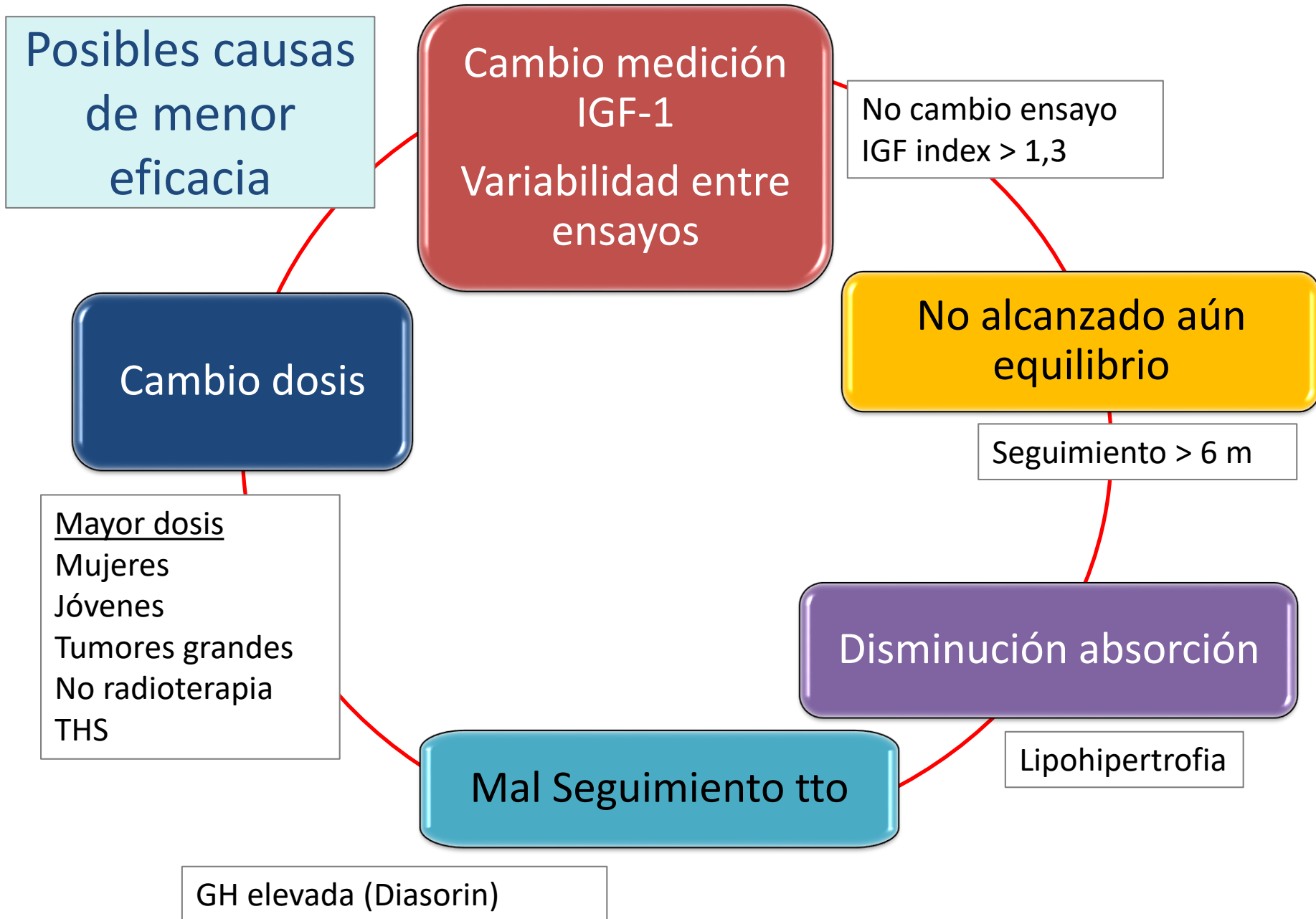
6 mes Somavert 10  
Masa blanda, indolora, zona  
inyección

**LIPOHIPERTROFIA**

6 meses después haciendo  
estricta rotación zonas  
de inyección desaparición  
lipohipertrofia



Marazuela M. Annals Int Med 2007

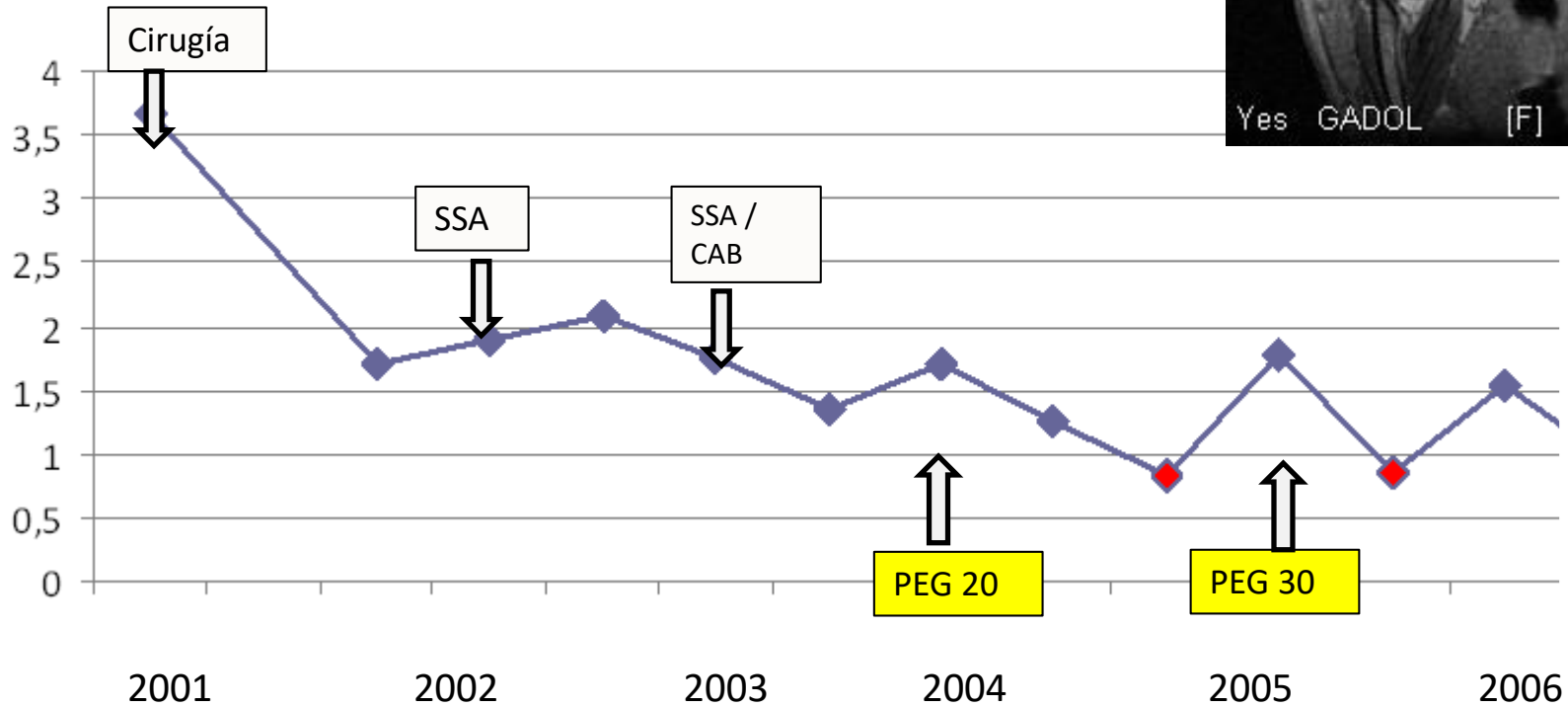
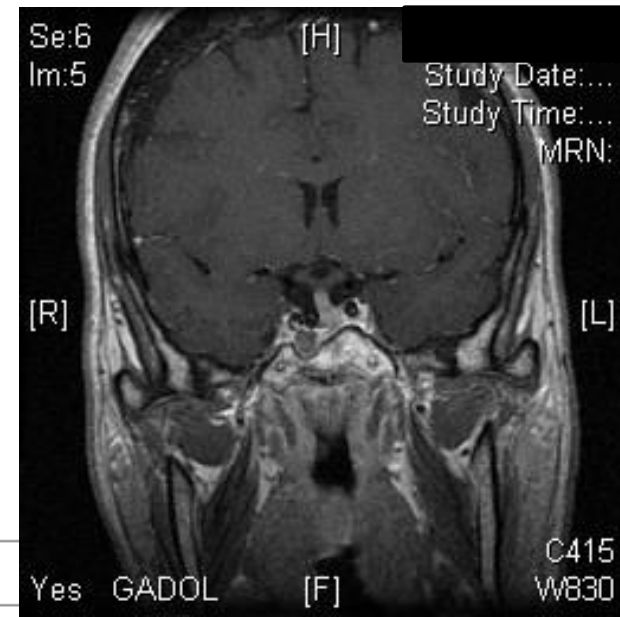


## 8. ¿Qué está pasando: escape a PEG?

1. No cumple tratamiento con pegvisomant
2. Lipohipertrofia
3. Cambio medición de IGF-1
- 4. Verdadero escape a PEG**



1. Cumple tto PEG
2. No lipohipertrofia
3. No cambios en la medición de IGF-1
4. No aumento tamaño tumor
5. No inicio tratamiento hormonal sustitutivo
6. Verdadero escape



Se confirma que cumple y no se controla ¿Que hacemos?

## 9. ¿Qué tratamiento ves más indicado?

1. Añadir ASS
2. Añadir cabergolina
3. Radioterapia
4. Todas las anteriores

## 9. ¿Qué tratamiento ves más indicado?

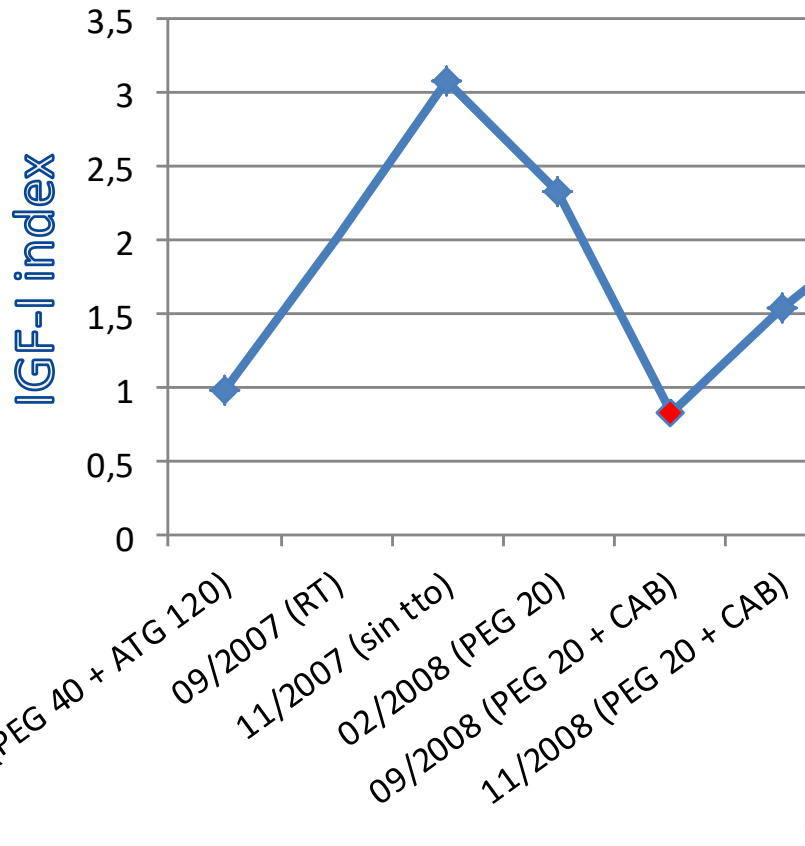
1. Añadir ASS
2. Añadir cabergolina
3. Radioterapia
- 4. Todas las anteriores**

Suspensión  
SSAs para RT.

RT

Peg 20mg/día +  
Cab 1,5 mg/sem

→ buen control



# Pegvisomant + cabergolina

## Indicaciones

Pacientes no controlados con PEG monoterapia o combinación

## Dosis

Cabergolina 0,75 -2 mg semanales

## Eficacia

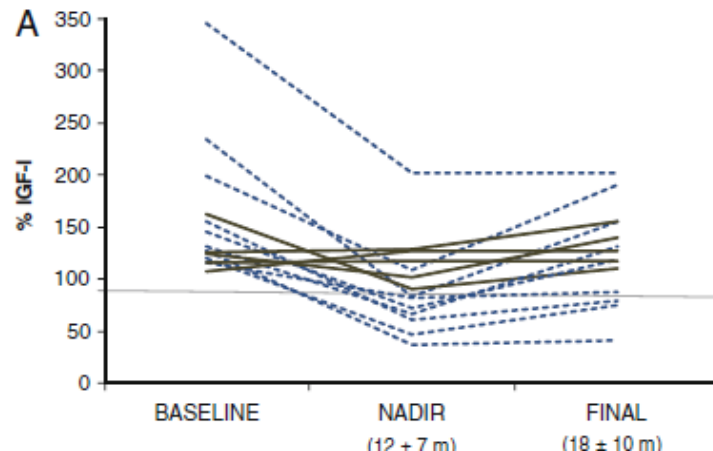
Normalización 28 % + descenso adicional 35%

## Mejor respuesta

Niveles de IGF1 poco elevados  
Mujeres  
Elevación de PRL

## Efectos colaterales

“escape” al tratamiento



Highman, JCEM 2012;97:1187

Bernabeu, Pituitary 2013;16:101

Ramos-Levi Endocrine 2016;51:203

# Ventajas combinación PEG + ASS

## PROS

- En resto tumoral problemático mantiene el efecto antiproliferativo de los SSA.
- Evita / corrige la re-expansión tras retirar análogos.
- Da tranquilidad al endocrinólogo sin suficiente experiencia.

## CONTRAS

- Tratamiento fuera de indicación (uso compasivo).

- No mayor eficacia bioquímica.

- Mínimo ahorro de dosis de PEG

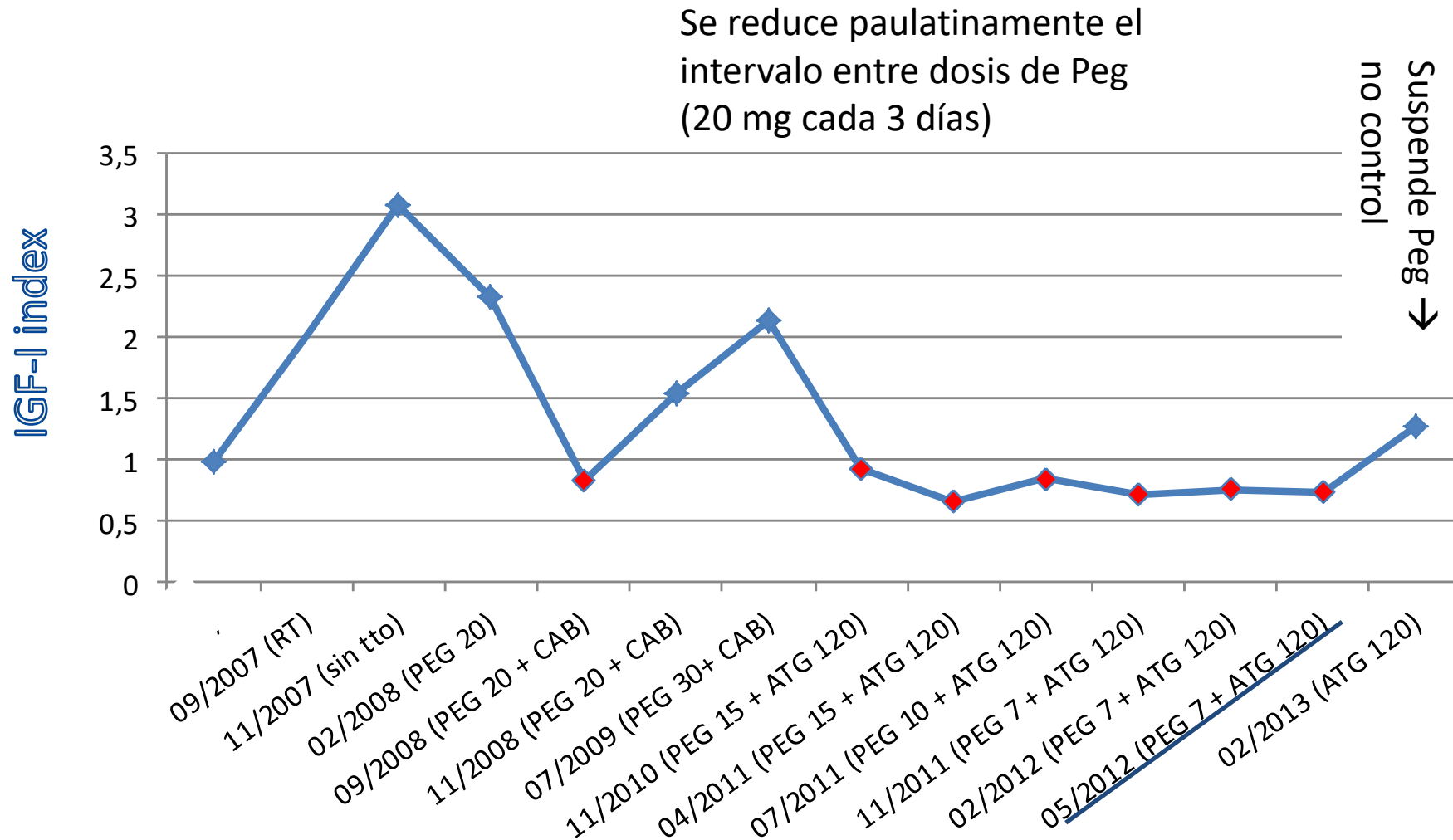
- Coste

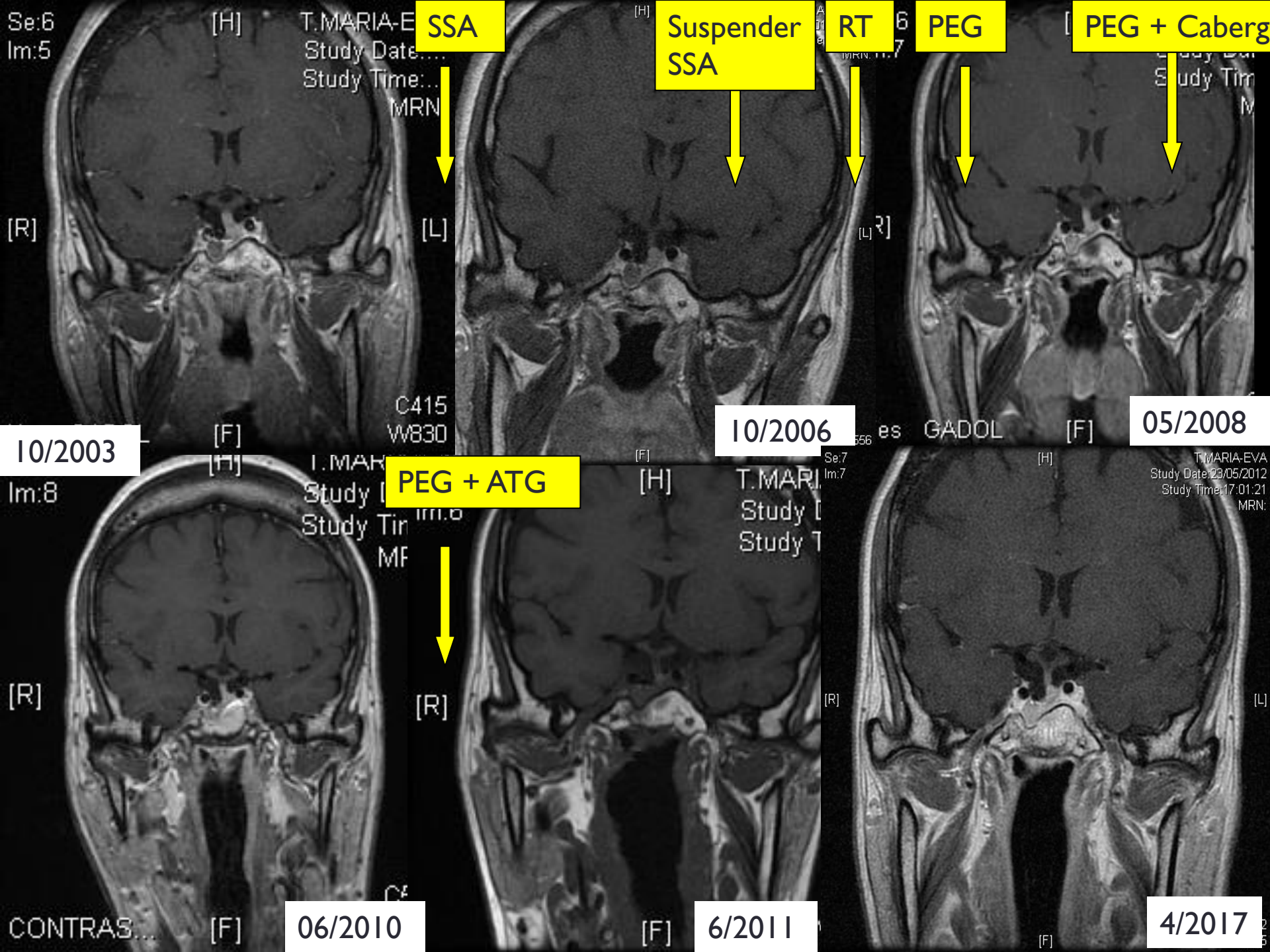
% IGF-I NORMAL	1 año	2 años	5 años	Dosis PEG	SAE
<b>PEG+SSA</b> (N=604)	61,7	59,1	<b>63,4</b>	<b>16,6</b>	97
<b>PEG SOLO</b> (N=971)	61,2	64,7	<b>69,1</b>	<b>17,2</b>	88

Use of Combination Medical Therapy Is Common in Acromegaly (ENDO 2015)

- Se pierde el efecto positivo del PEG sobre el metabolismo de la glucosa
- Mayor riesgo de hepatopatía

# Evolución





# Puntos de interés del caso 2

- OCT puede ser un factor predictivo de recuperación visual tras cirugía transesfenoidal
- Puede haber un escape al tratamiento con pegvisomant, sin embargo es un fenómeno poco frecuente y hay que descartar otras posibles causas
- El tratamiento combinado de PEG con ASS y/o con CAB puede tener un lugar en los pacientes resistentes a PEG

# Caso 3



1992



1994



1996



2011

- **Motivo consulta:**
  - Rasgos faciales característicos
- En los últimos 10 años ha notado cambios en cara, manos (anillo) y pies (zapato 2 números)
- Astenia leve.
- Hiperhidrosis.

# Caso 3

Varón de 74 años

*Clínica:*

- SAOS
- Fenotipo típico

*Estudio funcional:*

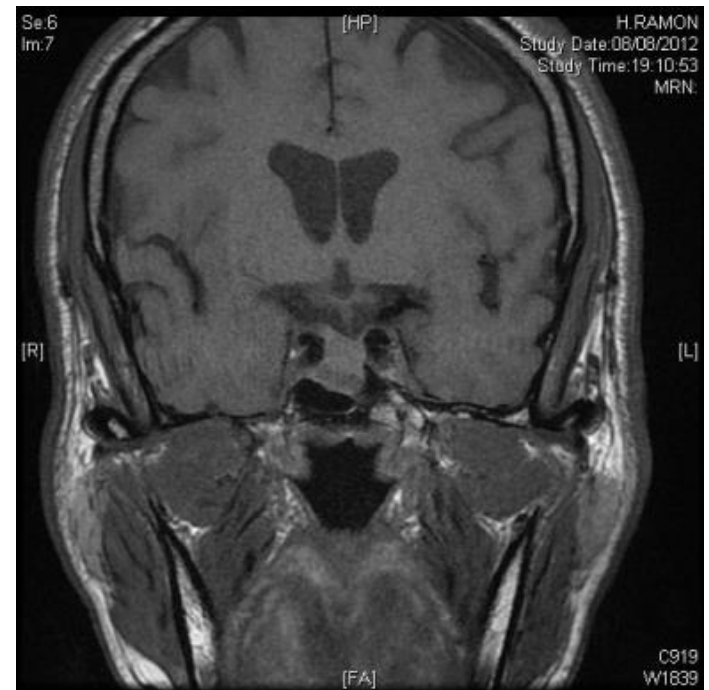
- ✓ GH 11 ng/ml, persistía tras SOG
- ✓ IGF-I: 776 ng/ml

**Test ocreótide**

**Basal: 11**

**1h: 2**

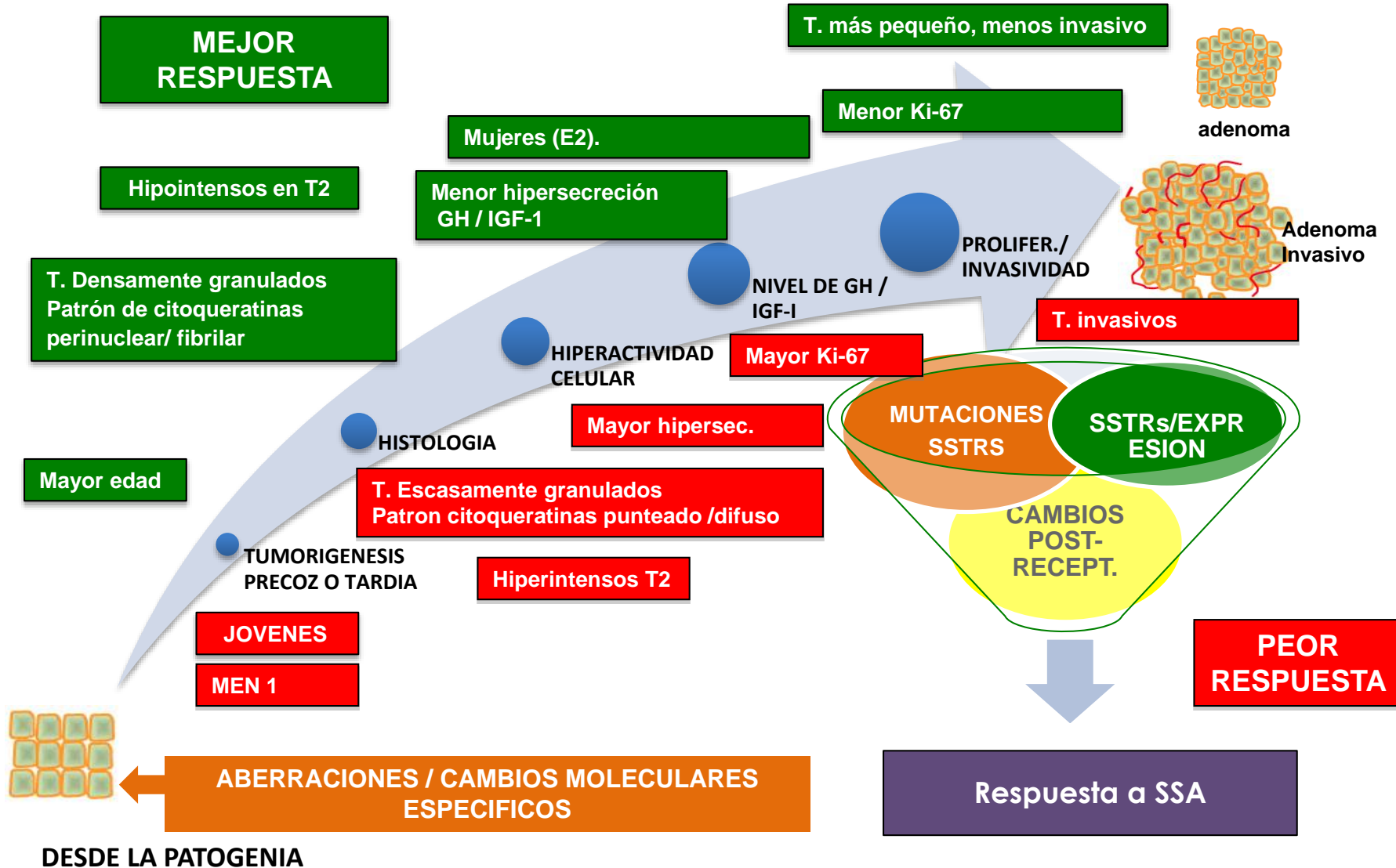
*Campimetría : normal*



# 10. ¿Cuál de estos factores no predice una buena respuesta tumoral a ASS?

1. Tumor hiperintenso en T2
2. Teste corto de ocreotide positivo
3. Tumor densamente granuloso
4. Expresión SSTR2/SSTR5 aumentada

# Análogos de la somatostatina: ¿marcadores moleculares?



Endocr Relat Cancer. 2015 Apr;22(2):169-77

Clinical Endocrinology (2012) 77, 72-78

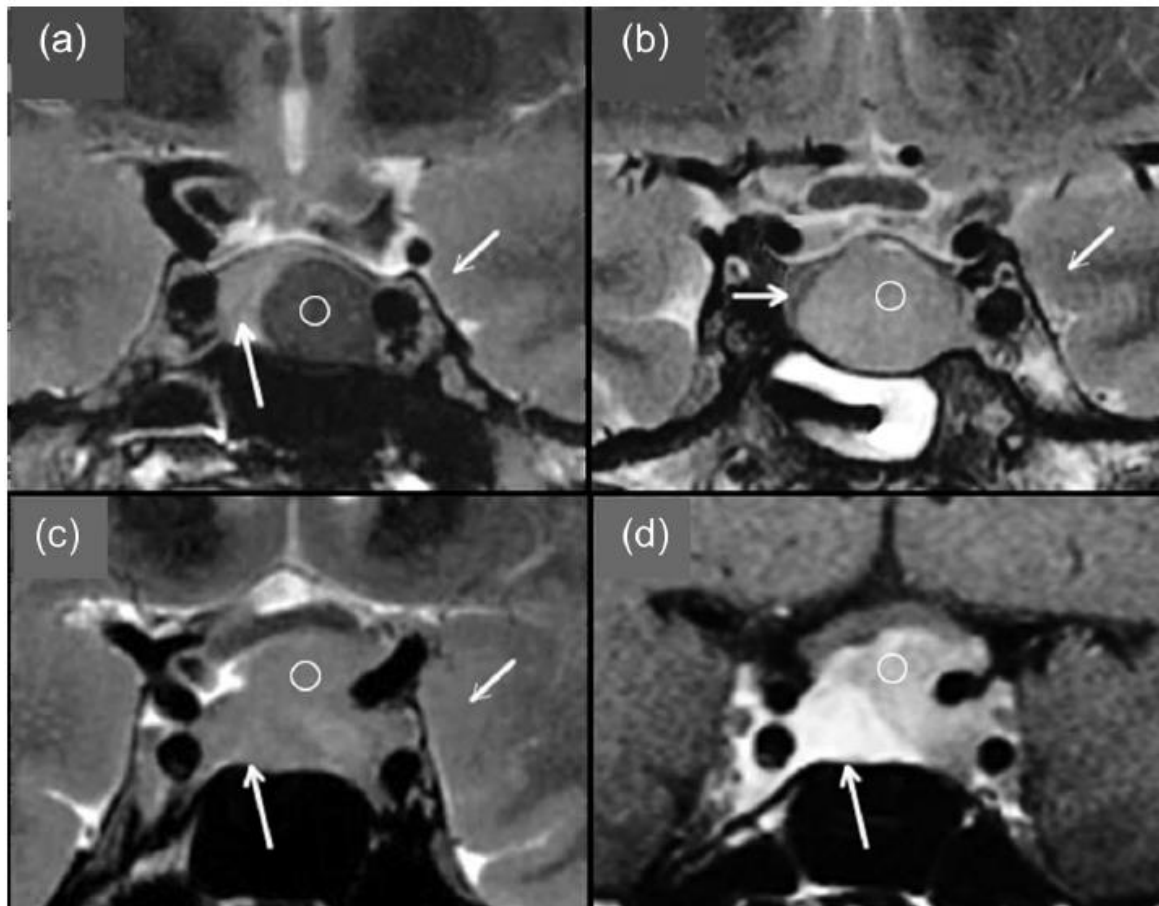
doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x

ORIGINAL ARTICLE

Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly

Ansgar Heck\*<sup>†‡</sup>, Geir Ringstad<sup>†</sup>, Stine L. Fougner\*<sup>†‡‡</sup>, Olivera Casar-Borota<sup>§†</sup><sup>\*\*\*†‡‡</sup>, Terje Nomet, Jon Ramm-Pettersen<sup>††</sup> and Jens Bollerslev\*<sup>†‡‡</sup>

# Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences



T2 hypointense

T2 hyperintense

T2 Isointense

T1 Gado

Imagen hiperintensa T2 : Tumor escasamente granuloso: mala respuesta ASS

# Factores que predicen respuesta a ASS

Posibles mecanismos que pueden ser factores predictivos de la RESISTENCIA a análogos de somatostatina

## CLÍNICOS

- ⊙ Test corto ocreotide negativo
- ⊙ Imagen hiperintensa T2 en RMN
- ⊙ Niveles GH elevados
- ⊙ Sexo varón
- ⊙ Edad joven

# Factores que predicen resistencia a ASS

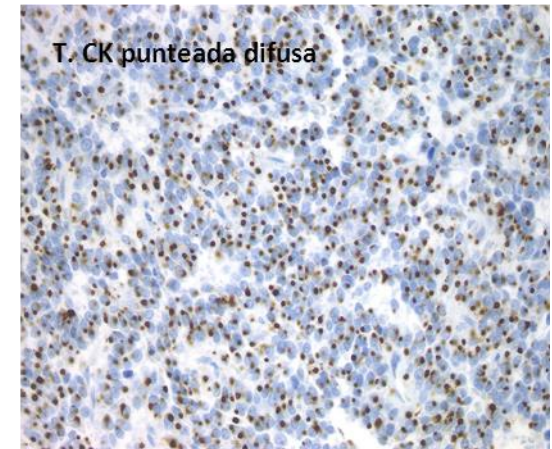
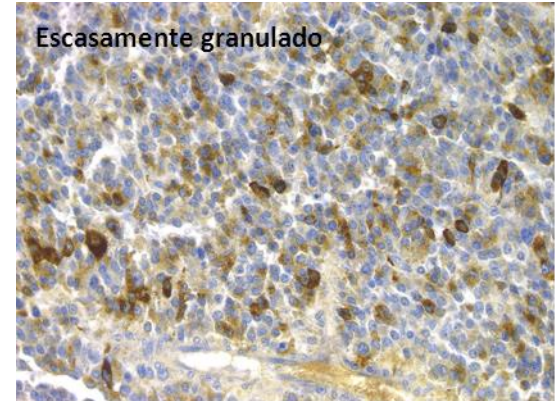
Posibles mecanismos que pueden ser factores predictivos de la RESISTENCIA a análogos de somatostatina

## CLÍNICOS

- ⊙ Test corto ocreotide negativo
- ⊙ Imagen hiperintensa T2 en RMN
- ⊙ Niveles GH elevados
- ⊙ Sexo varón
- ⊙ Edad joven

## PATOLÓGICOS

- ⊙ Ki-67 elevado
- ⊙ Escasamente granulado



# Factores que predicen resistencia a ASS

Posibles mecanismos que pueden ser factores predictivos de la **RESISTENCIA** a análogos de somatostatina

## CLÍNICOS

- ⊙ Test corto ocreotide negativo
- ⊙ Imagen hiperintensa T2 en RMN
- ⊙ Niveles GH elevados
- ⊙ Sexo varón
- ⊙ Edad joven

## PATOLÓGICOS

- ⊙ Ki-67 elevado
- ⊙ Escasamente granulado

## BIOMARCADORES

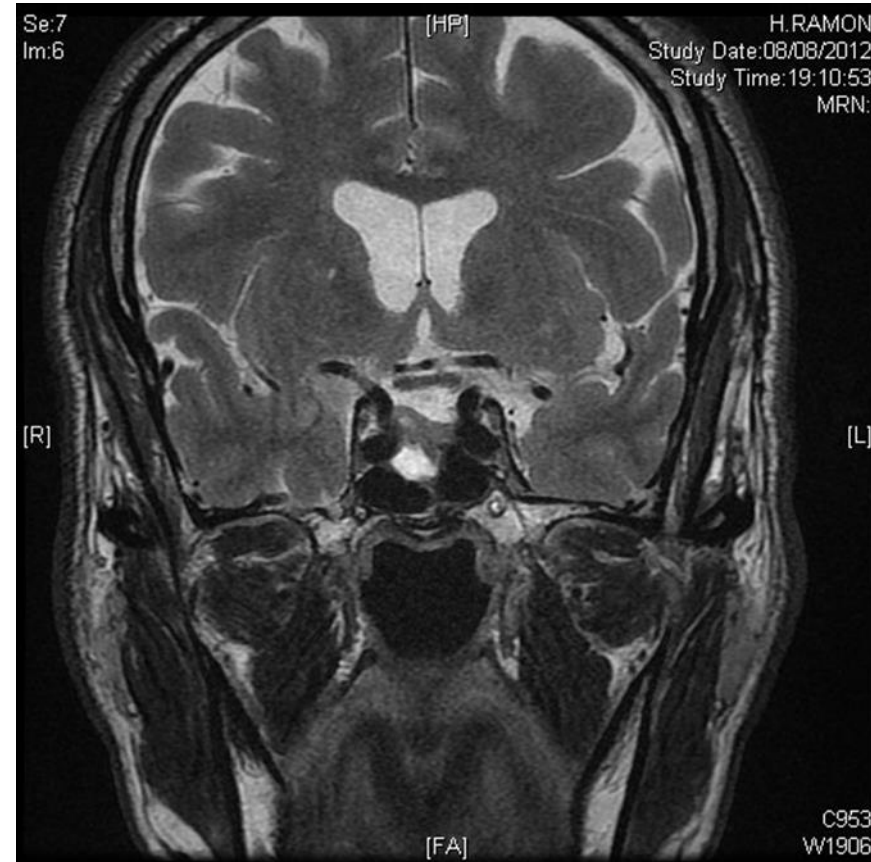
- ⊙ sst<sub>2</sub> bajo o ausente
- ⊙ sst<sub>2</sub>/sst<sub>5</sub> bajo; sst<sub>5</sub>TMD4 elevado; sst<sub>5</sub> mutado
- ⊙ inhibidor Raf kinasa disminuído
- ⊙ AIP disminuído / mutado
- ⊙ ZAC-1 tras SSA disminuído
- ⊙ E-cadherin disminuído
- ⊙ mutación 'gsp' negativa
- ⊙ E-cadherin disminuída
- ⊙ b-arrestin 1 elevada

# 10. ¿Cuál de estos factores no predice una buena respuesta tumoral a ASS?

- 1. Tumor hiperintenso en T2**
2. Teste corto de ocreotide positivo
3. Tumor densamente granuloso
4. Expresión SSTR2/SSTR5 aumentada

# Caso 3. Factores predictores de respuesta ASS

- ⦿ Test corto octreotide positivo ✓
- ⦿ Imagen hipointensa T2 en RMN ✓
- ⦿ Niveles GH no muy elevados ✓
- ⦿ Sexo varón
- ⦿ Edad mayor ✓



# Caso 3

Preoperatorio

Marzo/2012

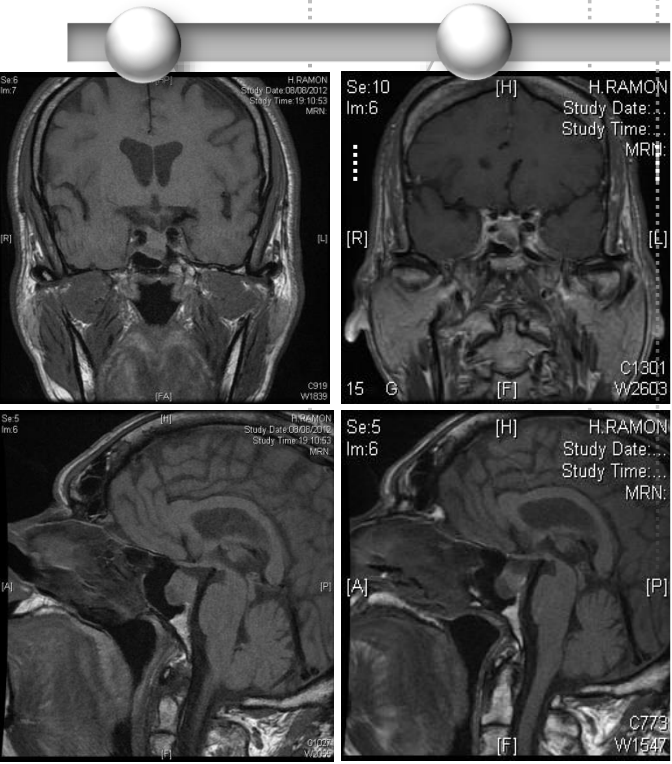
IGF-I: 776  
ng/ml,

GH: 11 ng/ml

Oct 30 mg

Dic /2012

IGF-I: 376 ng/ml,  
GH: 2.3ng/ml



# Caso 3

**Preoperatorio**

**Marzo/2012**

IGF-I: 776  
ng/ml,  
GH: 11 ng/ml

**Oct 30 mg**

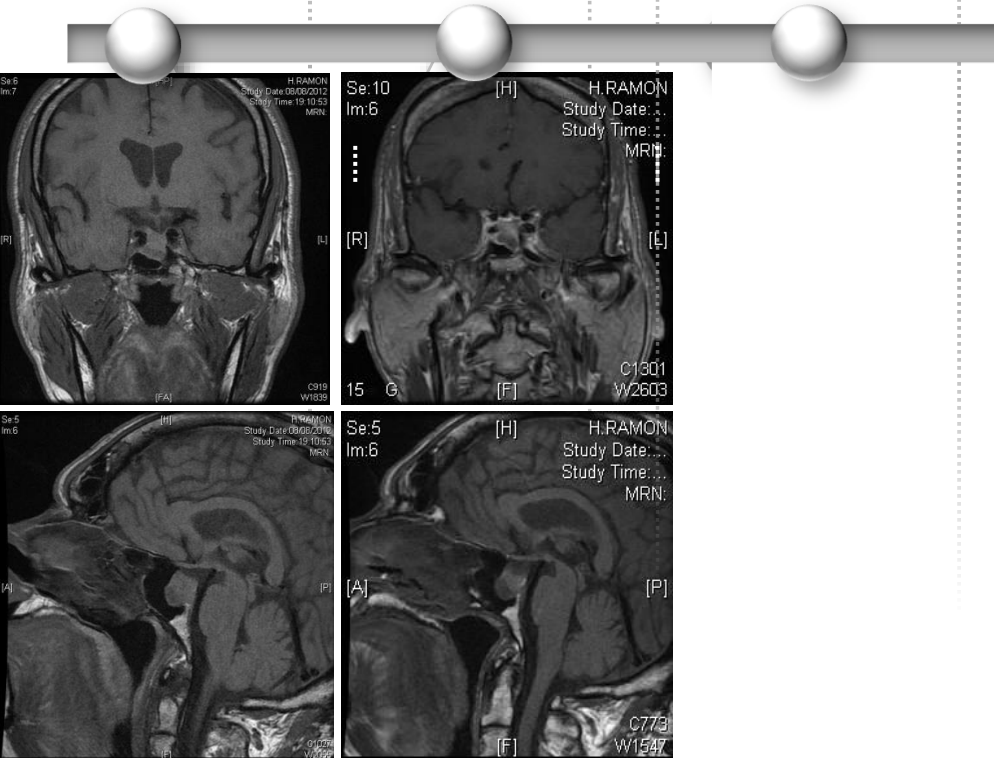
**Dic /2012**

IGF-I: 376 ng/ml,  
GH: 2.3ng/ml

**Cirugía TE**

**Julio/2013**

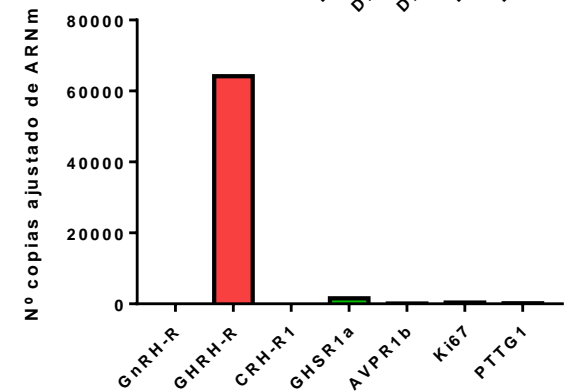
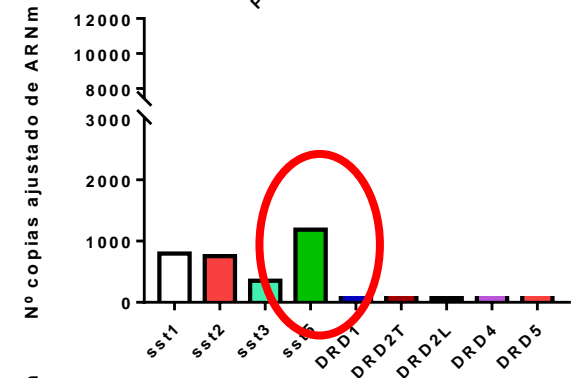
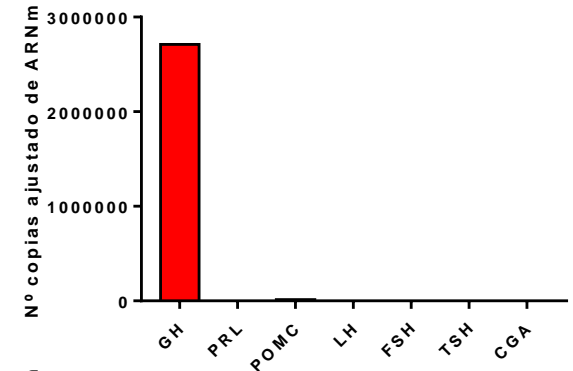
IGF-I: 540 ng/ml,  
GH: 3.1 ng/ml



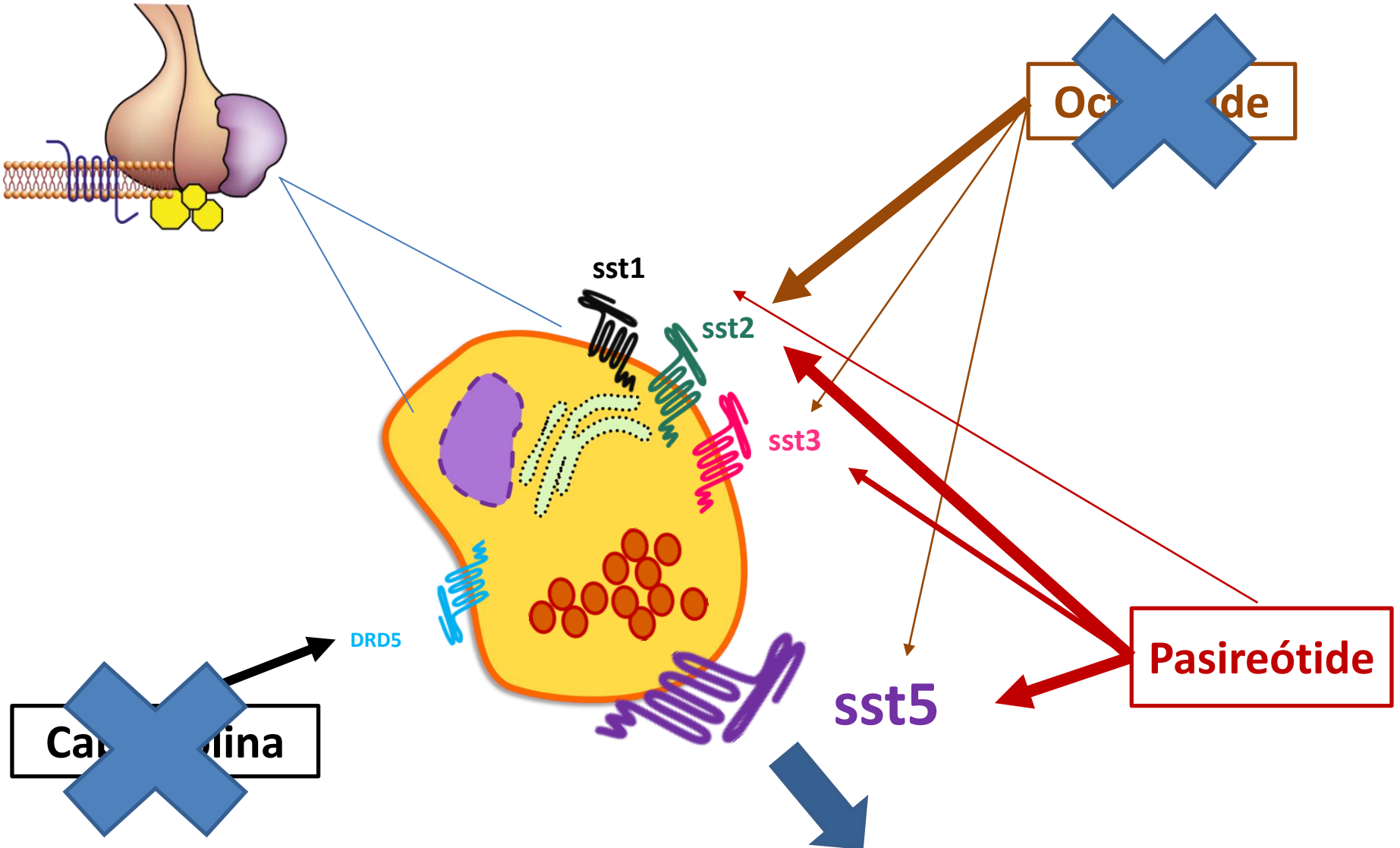
# Acromegalia: Análisis Molecular REMAH

- ✓ Expresión exclusiva GH
- ✓ **Receptores de somatostatina sst5>sst2**
- ✓ Expresión muy elevada de GHRH-R y discreta de GHSR1a, como es de esperar para un tumor de células somatotropas

GH	PRL	POMC	LH	FSH	TSH	CGA
2.711.531	13.517	1.188	476	0	7	72
sst1	sst2	sst3	sst5			
798	755	355	1.188			
DR1	DR2T	DR2L	DR4	DR5		
				24		
GnRH-R	GHRH-R	CRHR1	GHSR1a	AVPR1b	ki67	PTTG1
0	64.165	7	1.540	94	381	134
B actina	HPRT	GAPDH				
167.690	5.034	40.788				



# Dianas de tratamiento



# Caso 3

Preoperatorio

Marzo/2012

IGF-I: 776  
ng/ml,  
GH: 11 ng/ml

Oct 30 mg

Dic /2012

IGF-I: 376 ng/ml,  
GH: 2.3ng/ml

Cirugía TE

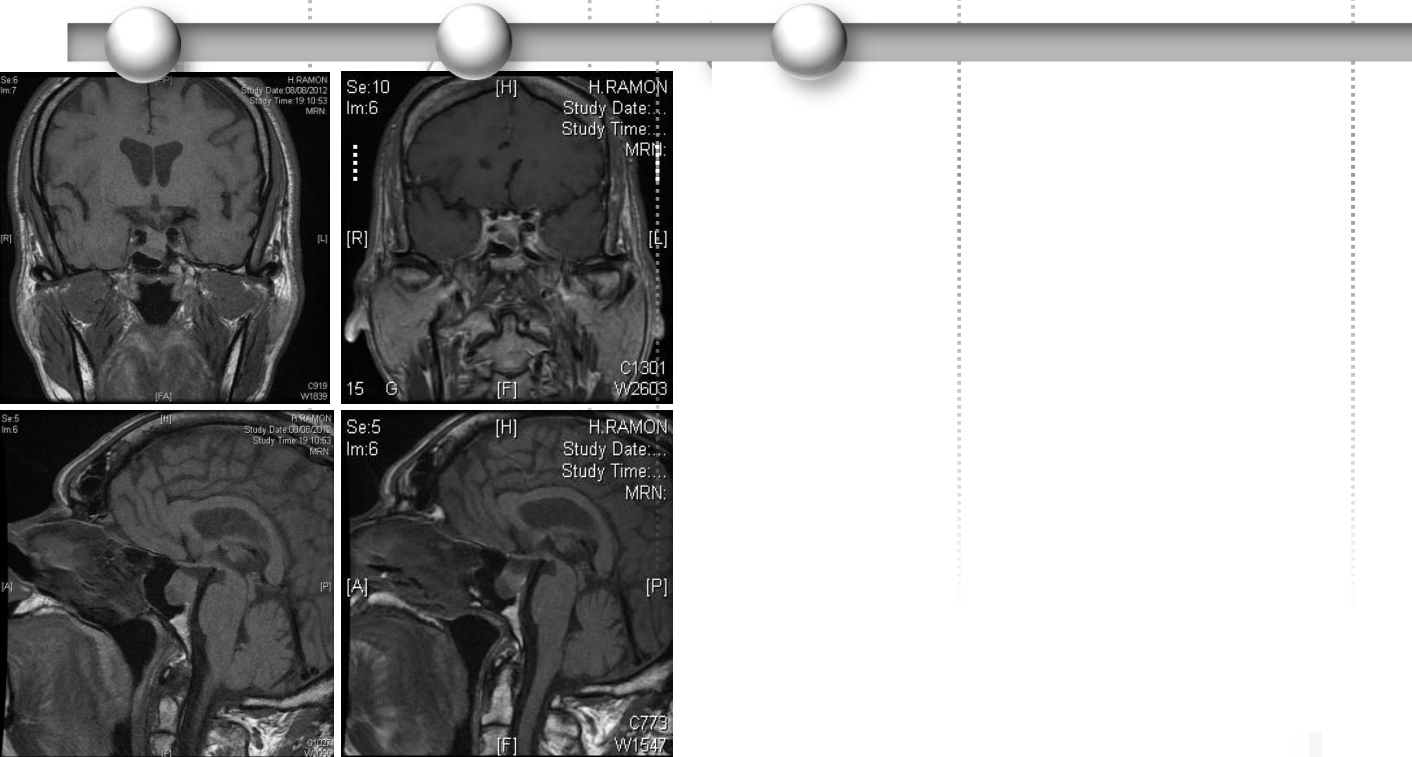
Julio/2013

IGF-I: 540 ng/ml,  
GH: 3.1 ng/ml

Oct 20 mg

Junio /2014

IGF-I: 287 ng/ml,  
GH: 0.5 ng/ml



# Caso 3

Preoperatorio

Marzo/2012

IGF-I: 776  
ng/ml,  
GH: 11 ng/ml

Oct 30 mg

Dic /2012

IGF-I: 376 ng/ml,  
GH: 2.3ng/ml

Cirugía TE

Julio/2013

IGF-I: 540 ng/ml,  
GH: 3.1 ng/ml

Oct 20 mg

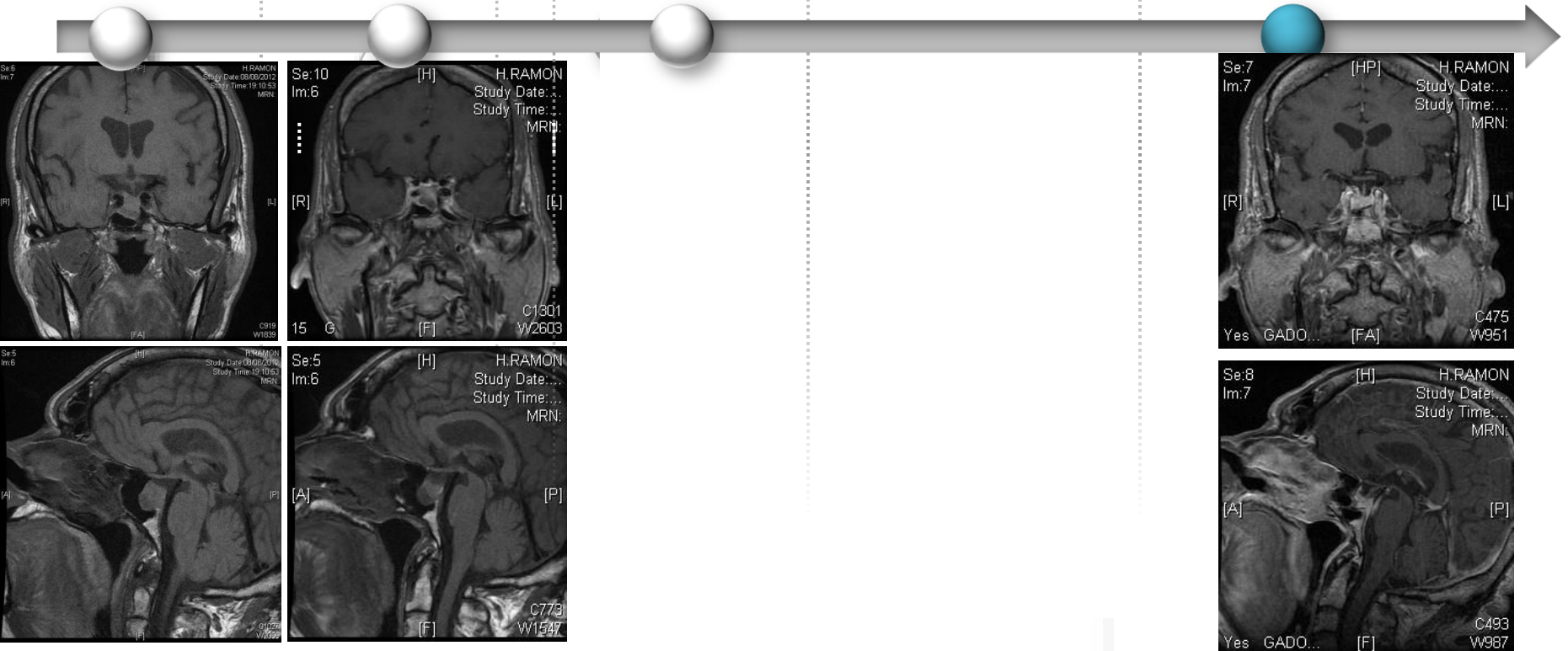
Junio /2014

IGF-I: 287 ng/ml,  
GH: 0.5 ng/ml

Pasireotide 40 mg

Dic/2016

IGF-I: 187 ng/ml,  
GH: 0.5 ng/ml



# Puntos de interés del caso 3

- Existen factores predictivos de resistencia a ASS
- El pasireotide puede ser útil en pacientes con resistencia a ASS de primera generación
- El análisis molecular podría ayudar en la selección de tratamiento (medicina de precisión)

# Caso 4

# Caso 4: Varón 26 años

- Fractura traumática de ambos fémures a los 16 años, prótesis de cadera bilateral
- Desarrollo puberal retrasado 19 años
- Crecimiento acro últimos años. Hipersudoración, astenia.
- No cefaleas, no alteraciones visuales

## EXPLORACIÓN FÍSICA

- T. 179 cm, peso 78 Kg, TA 120/70
- Facies tosca. Pliegue aumentado
- Hipersudoración.

# Pruebas solicitadas

Historia familiar

Calcio

Eco tiroides

Exploración física

Fosfatasa alcalina

Audiometría

GH

T4L / TSH

TAC abdomen

GH tras SOG

Cortisol / ACTH

Rx caderas

IGF-I

Testosterona

Gammagrafía ósea

Prolactina

LH/ FSH

Densitometria ósea

Cromogranina

Ecocardiograma

Campimetría

Resumen del caso



# Historia familiar

- Ningún antecedente de interés



# Exploración Física

- Manos grandes, hipersudoración
- Facies “tosca”

## EXPLORACIÓN CUTÁNEA

- Acrocordomas generalizados
- Manchas “café con leche” en tronco

## EXPLORACIÓN GENITAL

- Normal





# Otras hormonas hipofisarias

- Prolactina: 67 ng/ml (2.5 -18.1)
- TSH: 1.84  $\mu$ U/ml (0.35 – 4.94)
- T4 libre: 0.92 ng/dl (0.7 – 1.48)
- Cortisol basal:12.3  $\mu$ g/dl (4.2 -38.4)
- Cortisol libre urinario: 80 (10-250)
- ACTH: 32 pg/ml (9 -52)
- Testosterona: 4.8 ng/ml (2.25 – 8.9)



# GH, GH tras SOG e IGF-I

- GH = 6.6 mg/ml (0.9- 3.3)
- GH tras SOG = 6.6 a 4.2 ng/ml ( < 1 )
- IGF-I = 333 ng/ml (96 – 228)



# Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina

- Calcio: 9.5 mg/dl (8.1 – 10.5)
- Fósforo: 2.9 mg/dl (2.7 – 5.2)
- Fosfatasa alcalina: 791 U/l (40 -129)
- Reabsorción tubular fosfatos: 76 (79-89%)
- PTH: 67 pg/ml (15 -65)
- Vitamina D: 23.1 ng/ml ( 20-75)

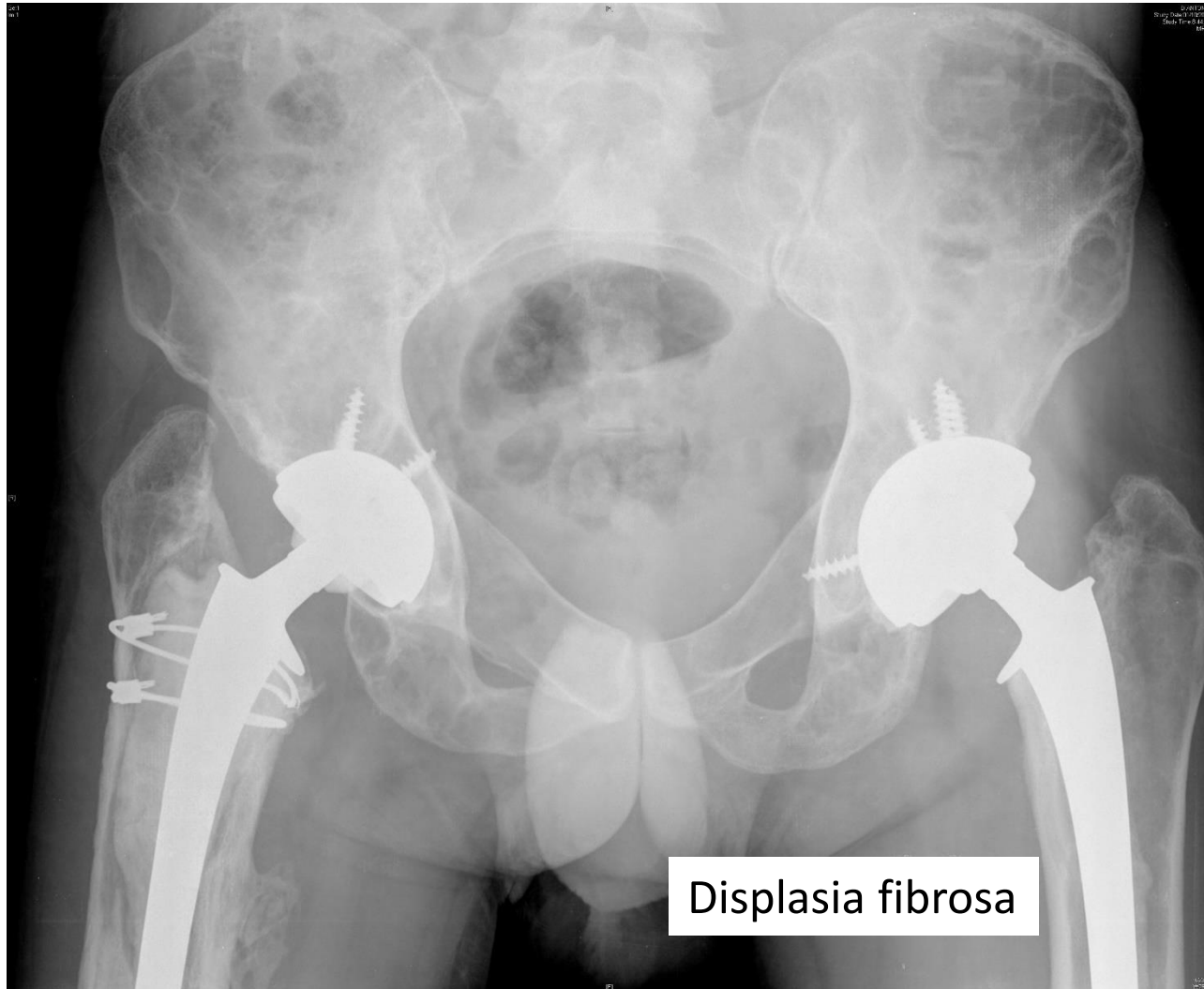


# Cromogranina

- No realizada



# Radiografía caderas



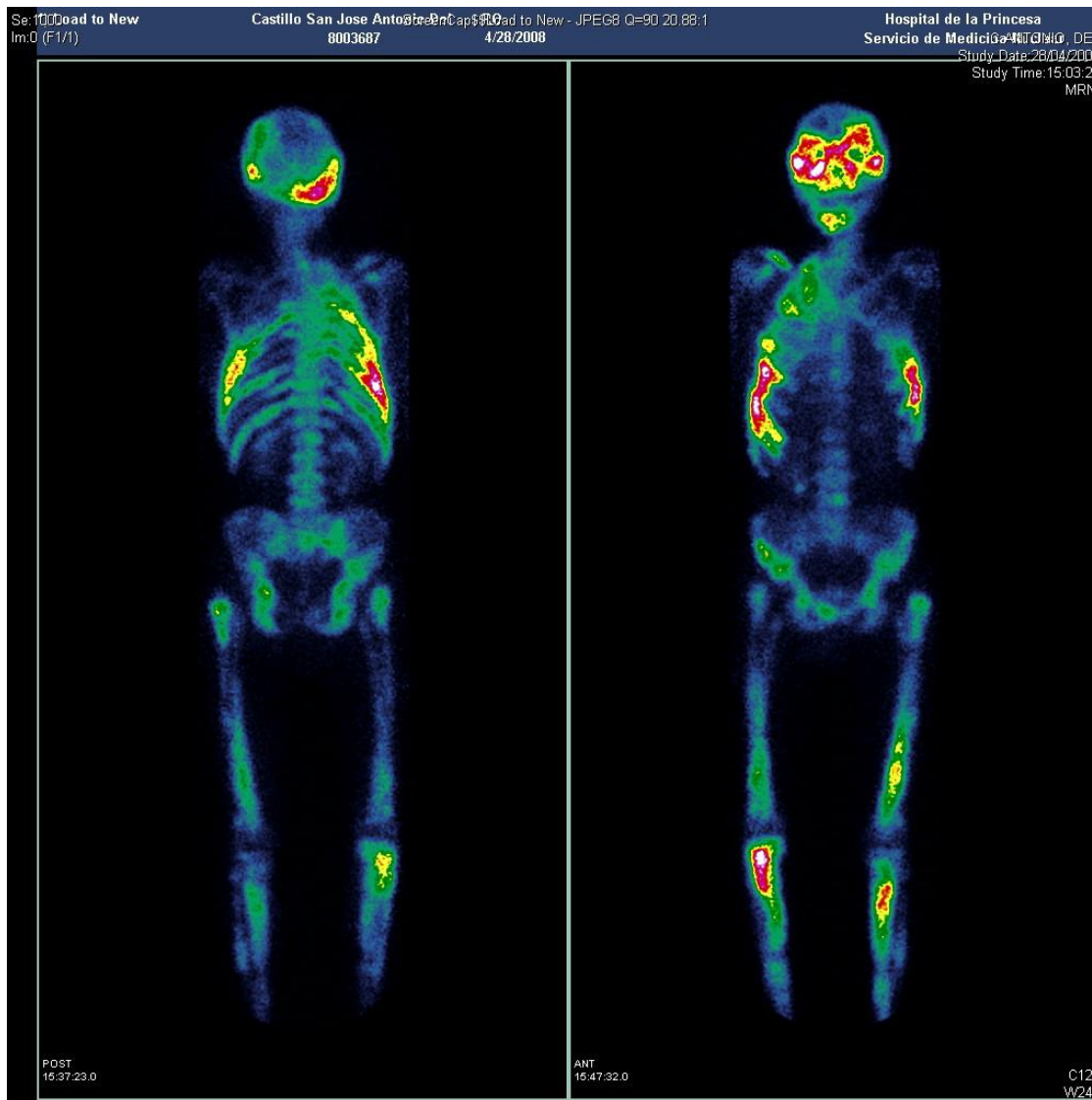
Displasia fibrosa



# Gammagrafía ósea

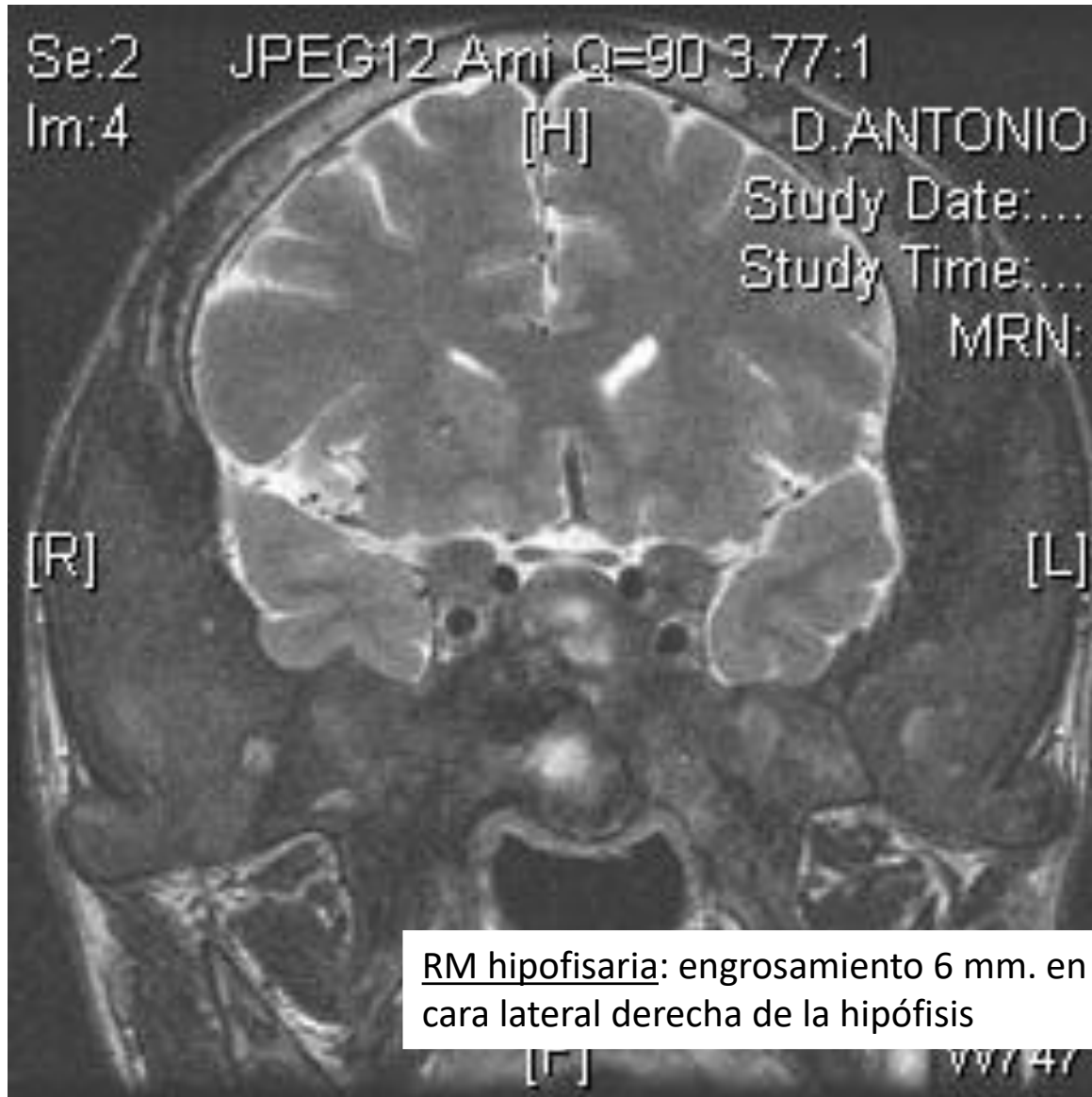
Captación parcheada generalizada en la mayoría de los huesos

Intensa captación en cráneo y tórax

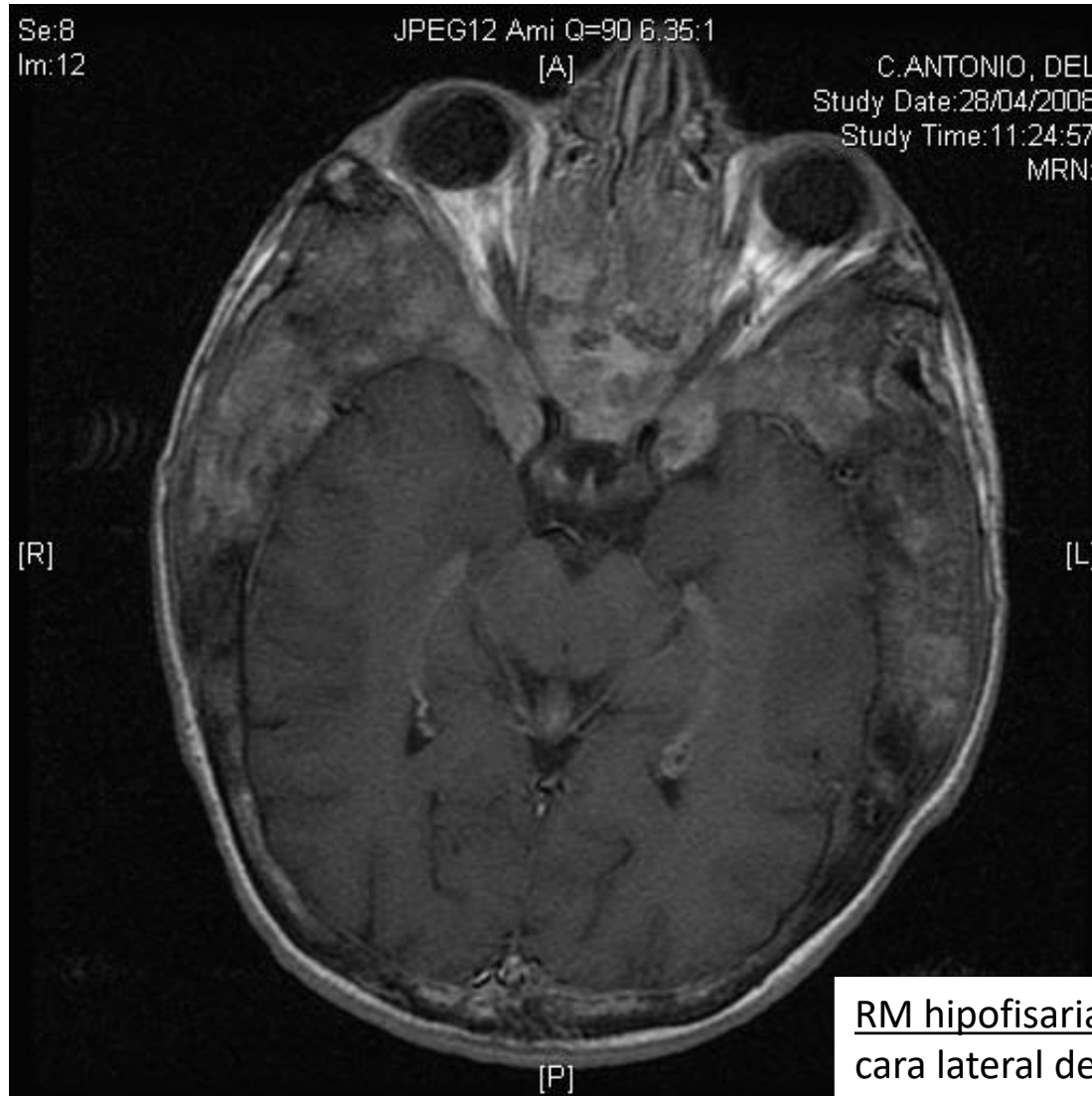




# RMN hipofisaria



# RMN hipofisaria





# Serie ósea

- No realizada



# Campimetría

- Normal



# Densitometría ósea

- No realizada



# TAC abdomen



Nódulo SRD 13 x 10 mm

Lesiones, cuerpos  
vertebrales (displasia  
fibrosa)



# Ecografía tiroides

- Normal



# Ecocardiograma

- Válvulas normales.
- Función ventricular normal



# Audiometría

- Normal

# Resumen del cuadro

- Cambios óseos típicos de DISPLASIA POLIOSTÓTICA FIBROSA
- HIPERPIGMENTACION CUTÁNEA
- ACROMEGALIA
- NÓDULO SUPRARRENAL

¿Que diagnóstico nos sugiere ?

# Síndrome de McCUNE ALBRIGHT

## LA TRIADA CLÁSICA ...

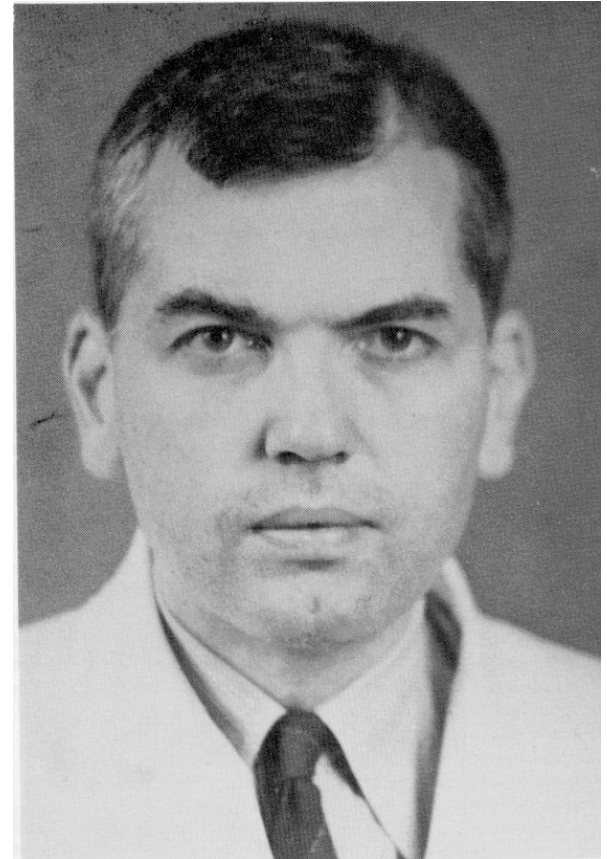
- DISPLASIA POLIOSTÓTICA FIBROSA
- HIPERPIGMENTACIÓN CUTÁNEA
- HIPERFUNCIÓN ENDOCRINA



# ¿Qué es el síndrome de McCUNE ALBRIGHT?

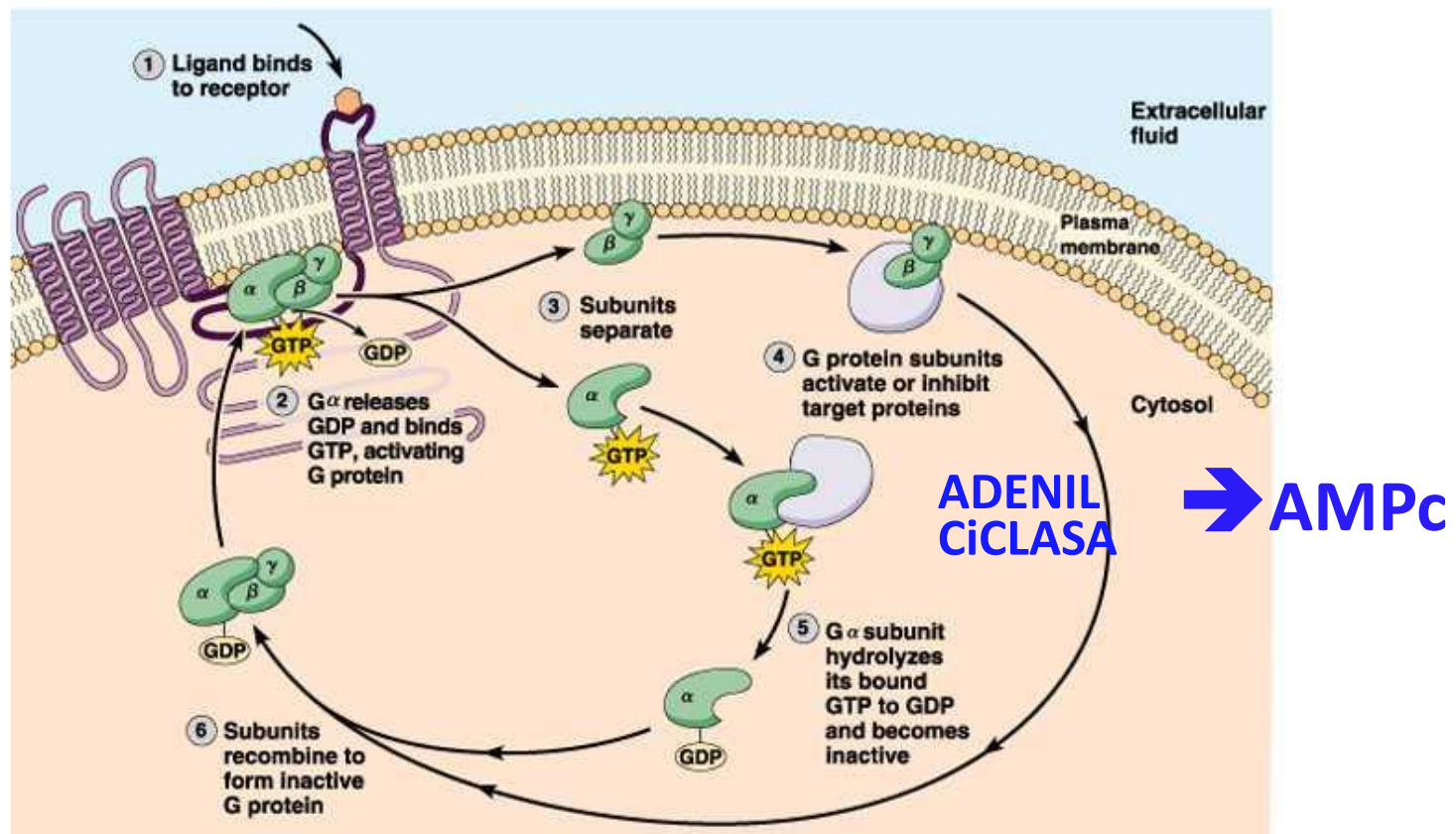
- Una figura central de esta historia es FULLER ALBRIGHT
  - Endocrinólogo de Harvard
  - Su nombre está ligado a varios síndromes... entre ellos....
- Síndrome de McCune Albright
- Osteodistrofia hereditaria de Albright

Aunque tienen distintos fenotipos, ambas se ha visto que son causadas por anomalías de la proteína G.



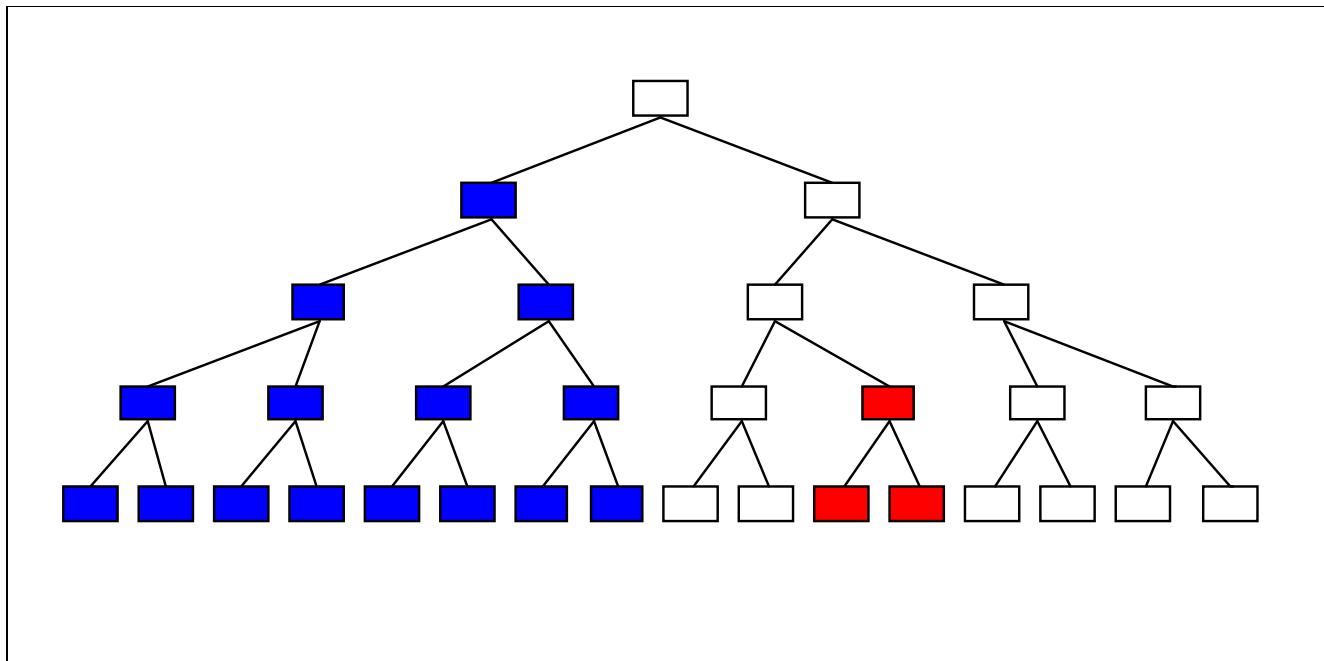
# Anomalías en la proteína G en el síndrome de McCUNE ALBRIGHT

- Estudios DNA han demostrado anomalías en el gen GNAS del cromosoma 20 que codifica la subunidad  $G_s\alpha$  (en general de Arg 201)



# LA GENÉTICA DEL SÍNDROME DE McCUNE ALBRIGHT

- Estudios familiares han demostrado que la herencia es esporádica
- Se trata de una mutación post-cigótica
- El momento de la embriogénesis en que se produce determina la severidad en cada caso
  - Pronto: afectación tisular generalizada
  - Tardía: casos leves ...puede ser un adenoma aislado



# Displasia fibrosa polioestótica

- El hueso esponjoso es reemplazado por hueso inmaduro y tejido fibroso
- Aparece 50-98% síndrome MA
- 1/3 monostótica, resto polioestótica
- Múltiples lugares, especialmente huesos largos (casi siempre el fémur), costillas y cráneo
- asimetría lesiones es rasgo típico
- Típicas fracturas y dolor





# Complicaciones de la displasia fibrosa poliostrófica

1. Fracturas patológicas ... especialmente huesos largos
2. Deformidades óseas
3. Compresión nerviosa ...

Es típica la esclerosis de la base del cráneo en la región del seno cavernoso que puede provocar daño del N. óptico y auditivo con pérdida de audición y visual



# Hiperpigmentación cutánea

- Máculas melanóticas grandes
- Asimétricas... con frecuencia se detienen en la línea media
- Márgenes irregulares...

¿ Que diferencia a estas lesiones café au lait de las máculas de la neurofibromatosis ?

# Síndrome de McCUNE ALBRIGHT

Las lesiones son típicas de la "Costa de Maine", in contraposición a las más "suaves" de las de la "Costa de California" típicas de las lesiones café au lait de la Neurofibromatosis



⇐ Maine

⇐ Mc Cune Albright



California

Neurofibromatosis

# Exploración física



# Hiperfunción endocrina

- Pubertad precoz (independiente de gonadotropinas). Mas frecuente en niñas (60-80%) que en varones (15%)
- Hipertiroidismo (2-20%)
- Síndrome de Cushing (1-7%)
- Gigantismo o acromegalia (4-30%)

# Acromegalia o gigantismo

- 21% Síndrome Mc Cune-Albright
- Suele aparecer adolescencia (antes 20 años)
- La mayoría se acompaña de hiperPRL
- Típica hiper-respuesta TRH en la mayoría
  
- Etiología no bien aclarada:
  - defecto embriológico/ alteración en la regulación hipotalámica
- Difícil diagnóstico:
  - Displasia craneal puede enmascarar rasgos de acromegalia (recomendado screening regular de IGF-I y GH tras SOG)
  - RMN hipófisis normal/ adenoma
- Complicaciones:
  - La DF empeora si exceso de GH
  - Más frecuentes alteraciones visuales y auditivas si SMA + acromegalia (33 versus 4%)

# Tratamiento de la acromegalia

La CTE está restringida por el engrosamiento masivo de la base del cráneo por la displasia fibrosa

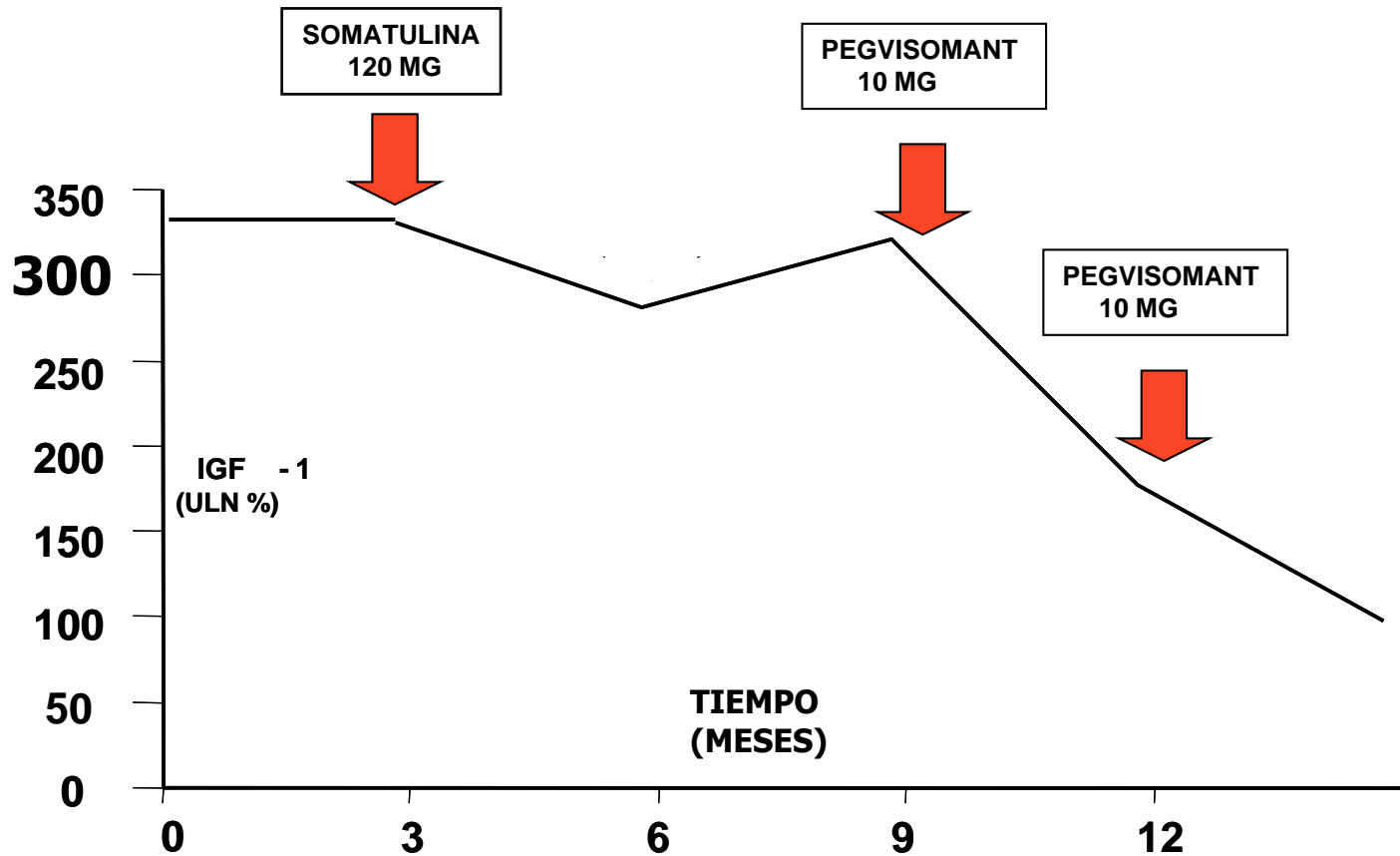
La RT puede predisponer a transformación sarcomatosa

Análogos de somatostatina: resultados variables  
(respuesta 0-50% según series)

Combinación análogos SS + cabergolina: resultados más eficaces

Pegvisomant. Parece tratamiento elección, capaz de normalizar IGF

# Tratamiento acromegalia del paciente



# Tratamiento displasia ósea

- Monitorización cuidadosa de la visión y la audición
  - Puede necesitar consulta neurocirugía.
- Los difosfanatos pueden:
  - Disminuir número fracturas
  - Mejorar el dolor
  - Pauta: Pamidronato IV trimestral

# Datos interés caso

- Sospechar síndrome si lesiones cutáneas y/o óseas
- Posibilidad de afectación de varias glándulas endocrinas (acromegalia + incidentaloma suprarrenal)

## Acromegalia en MA

- Diagnóstico clínico difícil: precisa sospecha clínica y pruebas bioquímicas screening
- Si DFcráneo: precisan control estrecho funciones auditiva y visual
- Tratamiento: dificultad de CTE y RT, mala respuesta a análogos de somatostatina. Buena respuesta pegvisomant