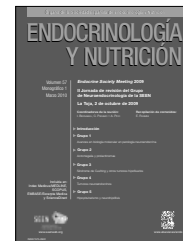




# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## GRUPO 3

## Síndrome de Cushing y otros tumores hipofisarios

Javier Salvador<sup>a</sup>, Javier Aller<sup>b</sup>, Carmina Fajardo<sup>c</sup>,  
Alfonso Leal<sup>d</sup> y César Varela<sup>e</sup>

<sup>a</sup>*Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España*

<sup>b</sup>*Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España*

<sup>c</sup>*Hospital de la Ribera-Alzira, Valencia, España*

<sup>d</sup>*Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; Hospital Infanta Sofía, Madrid, España*

### Introducción

Como es habitual en el congreso anual de la Endocrine Society, el síndrome de Cushing ocupa una espacio significativo de sesiones tanto orales (encuentros con el experto, sesiones de manejo de casos y sesiones de comunicaciones orales) como de pósters, aspectos que traducen la necesidad de innovación tanto en la vertiente básica como en la clínica en un terreno tan complejo y apasionante como es el que rodea a esta enfermedad.

La presente sesión informativa interesa en lo relativo al síndrome de Cushing y otros tumores hipofisarios diferentes de los secretores de hormona de crecimiento y prolactina. Se ha dividido funcionalmente en: secciones que interesan al diagnóstico y al diagnóstico diferencial, un apartado de miscelánea que incluye Cushing ectópico, efectos en el metabolismo óseo y carcinoma adrenocortical, clínica y tratamiento del incidentaloma adrenal, tratamiento del síndrome de Cushing y, por último, una parte dedicada a otros tumores hipofisarios. En total, se han seleccionado 60 pósters o comunicaciones orales que abarcan los aspectos más relevantes del tema abordado. La presentación oral cubre también informaciones derivadas de otras sesiones monográficas (encuentros con el experto, foro de manejo de casos, etc.).

Desde el punto de vista del diagnóstico se confirma la utilidad del cortisol nocturno y especialmente el salival en el diagnóstico y el seguimiento del síndrome de Cushing. Se ha resaltado su utilidad esencial en el síndrome de Cushing cíclico. Las pruebas combinadas de corticoliberina (CRH) o desmopresina con CRH han mostrado una cierta capacidad de diferenciar el pseudo-Cushing y el síndrome de Cushing

respecto a la normalidad; el cateterismo de senos petrosos continúa mostrando su precisión en el diagnóstico de origen, y se ha mostrado algún resultado favorable con la cate-terización de venas yugulares internas con este fin.

Los datos presentados abogan por una relación clara entre hipercortisolismo clínico y subclínico con la reducción de masa y calidad ósea, así como su tendencia a la recuperación con el tratamiento del hipercortisolismo. Las perspectivas futuras del tratamiento del carcinoma adrenal expuestas por el Dr. Fasschnat ofrecen renovadas posibilidades de éxito para estos pacientes. Los estudios de prevalencia de incidentaloma no ofrecen nuevos datos de prevalencia o distribución de enfermedades, pero destaca la presentación de una serie de 1.730 casos. Desde el punto de vista clínico, no parece que el síndrome de Cushing subclínico comporte mayor posibilidad de crecimiento de la masa adrenal ni progresión de los factores de riesgo cardiovascular tras el diagnóstico. La eficacia de la adrenalectomía unilateral o la manipulación de receptores "ilícitos" en la hiperplasia macronodular son alternativas terapéuticas a explorar definitivamente en estos casos.

Respecto al tratamiento, destacan la posibilidad de emplear combinaciones de agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina, con eficacia variable, los resultados iniciales con pasireotida y la posibilidad futura de nuevas moléculas como compuestos quiméricos para el síndrome de Cushing de origen hipofisario, y los análogos de somatostatina para tumores adrenales. Asimismo, las nuevas tecnologías, como la basada en el uso de nanopartículas o los moduladores del sistema del ácido retinoico, son ejemplos de proyección futura. En lo que respecta a otros tumores, la

relación con alteraciones genéticas y su papel en el desarrollo de tirotropinomas y adenomas no funcionantes, el interés de determinar la presencia de receptores de somatostatina o dopamina en pieza operatoria para plantear el tratamiento farmacológico ulterior y las posibilidades de emplear temozolomida o everolimus en el tratamiento de tumores hipofisarios agresivos o malignos son aspectos de interés que han sido tratados en este congreso.

En resumen, aunque la actividad investigadora en estos campos es febril y la progresión de conocimientos es significativa, aún estamos lejos de clarificar mecanismos fisiopatológicos y optimizar las pruebas diagnósticas y los procedimientos terapéuticos del síndrome de Cushing y de otros tumores hipofisarios. Es por ello que, con seguridad, el síndrome de Cushing y los tumores hipofisarios continuarán representando uno de los puntos más calientes en las próximas ediciones del congreso de la Endocrine Society.

## I. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

### 1. Diagnóstico

En total se han presentado siete pósters que hablan de la utilidad de la medición del cortisol en distintas muestras válidas para identificar situaciones de exceso de cortisol:

#### 1a. Cortisol libre en orina de 24 h

Respecto a la utilidad de la determinación de cortisol libre en orina de 24 h se han presentado dos pósters que dimensionan la utilidad del cortisol libre urinario (CLU):

- P3-663 False positive test for Cushing's syndrome: increased urinary cortisol due to topical steroid use. Presenta un caso de síndrome de Cushing secundario a la utilización prolongada de cremas con hidrocortisona al 2,5%, y destaca la disparidad de la elevada concentración de cortisol en la orina y la escasa expresividad del fenotipo de la paciente.
- P1-621 Efficacy of urinary cortisol excretion level for diagnosis of subclinical Cushing's syndrome. El segundo póster cuantifica la utilidad de la determinación del CLU frente al test de estimulación con corticotropina (ACTH) y la determinación del cortisol nocturno para el diagnóstico del síndrome de Cushing subclínico. De un total de 54 incidentomas en los que se había descartado síndrome de Cushing, aldosteronoma y/o carcinoma suprarrenal, clasifican a los pacientes con diagnóstico de Cushing subclínico ( $n = 8$ ; CLU,  $100,9 \pm 39 \mu\text{g}/\text{día}$ ; valores normales,  $49,6 \pm 41,4 \mu\text{g}/\text{día}$ ) y adenoma suprarrenal no funcionante (NF) ( $n = 46$ ; CLU,  $64,5 \pm 39 \mu\text{g}/\text{día}$ ). Calculan sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (ABC). Concluyen que habría que considerar la determinación de CLU como forma idónea de hacer el diagnóstico de Cushing subclínico.

#### 1b. Cortisol en saliva

Hay más pósters que centran sus datos sobre distintos aspectos de la utilidad del cortisol en saliva, y van desde evaluar la fiabilidad de la determinación de los esteroides en saliva hasta su aplicabilidad tanto en el diagnóstico del hipercortisolismo como su utilidad en la predicción de la curación tras la cirugía:

- P3-597 Relationship of concentrations of cortisol, cortisone and DHEA in plasma with those in saliva. Este póster presenta los resultados de la correlación entre las concentraciones de los distintos esteroides en plasma y saliva, tanto en su nivel más bajo (nadir) como en el más alto (pico). Estudian las concentraciones de cortisol, cortisona y deshidroepiandrosterona (DHEA) en 5 mujeres sanas cada 2 h durante 12 h. Los valores tanto nadir como pico son coincidentes (a las 0.00 y a las 8.00) para todos los esteroides. En conclusión, demuestran que las concentraciones de cortisol en saliva muestran una muy buena correlación con las plasmáticas y fundamentan que la determinación del cortisol en saliva, por su facilidad y fiabilidad, ofrece una excelente herramienta en el campo científico.
- P1-624 Cut-off values of midnight salivary cortisol for diagnosis of overt hypercortisolism is highly influenced by assay methods. El objetivo de los autores de este trabajo es determinar el nivel de corte del cortisol en saliva y en plasma tras frenación con 1 mg de dexametasona (DEX) que mejor discrimine situaciones de hipercortisolismo mediante análisis de curvas ROC. Concluyen que la determinación nocturna de cortisol en saliva es un magnífico método de análisis para hacer el diagnóstico de hipercortisolismo, pero que hay que establecer el mejor nivel de corte, ya que éste depende mucho del método utilizado.
- P1-622 Late-night salivary cortisol compared to urinary free cortisol in screening of Cushing's syndrome. La sospecha clínica del síndrome de Cushing depende de la confirmación del hipercortisolismo bioquímico. Con esta finalidad se vienen utilizando la determinación del cortisol libre en orina, la determinación del cortisol nocturno en saliva y la determinación de cortisol tras frenación nocturna con 1 mg de dexametasona. En este trabajo se presentan los resultados del cortisol en saliva nocturno (RIA) y de CLU (HPLC), recogidos durante 3 días en un grupo de 25 pacientes con síndrome de Cushing confirmado (19 hipofisarios, 5 adrenales y 1 ectópico). Se presentan los valores de cada grupo, su correlación y las concordancias en 37 y 23 casos, respectivamente. Las conclusiones a las que llegan estos autores son, por una parte, que la determinación de cortisol en saliva es un método sencillo y fiable para el cribado del hipercortisolismo, mientras que la determinación de CLU es técnicamente muy engorrosa y produce muchos falsos negativos.
- P1-623 Discordant late-night salivary cortisol results: a retrospective analysis. La determinación de cortisol en saliva nocturno en el diagnóstico de hipercortisolismo intenta establecer criterios de valoración cuando se dan valores de cortisol en saliva discordantes entre dos determinaciones seguidas. Para ello, de una muestra de 6.000 determinaciones, seleccionan una muestra de pacientes con dos valores concordantes elevados ( $n = 29$ ), normales ( $n = 50$ ) y discordantes ( $n = 34$ ). En este grupo discordante se demostraron 11 pacientes con síndrome de Cushing, 2 antes de intervención, 2 adenomas y 7 en el seguimiento tras intervención (5 recurrencias o persistencias y 2 recurrencias no excluidas). En 23 no se pudo confirmar la existencia de síndrome de Cushing. En conclusión, se debe seguir estudiando los casos de valores

discordantes en pacientes en los que aún no se ha hecho el diagnóstico. Un valor discordante en pacientes que se evalúan después de la intervención indica la persistencia o recidiva de la enfermedad y, por lo tanto, la necesidad de continuar su valoración.

- P2-628 Salivary cortisol in the outcome of Cushing's syndrome. En este póster se presentan los resultados de la determinación de cortisol en saliva (RIA) 8 y 23 h del postoperatorio inmediato y a lo largo del seguimiento (1-8 años) en un grupo de 22 pacientes intervenidos por síndrome de Cushing. Durante el seguimiento evalúan la respuesta del eje mediante la determinación de cortisol en saliva tras estimulación con ACTH. Los autores concluyen que la determinación de cortisol en saliva es útil para valorar la situación inmediata y en el seguimiento.

## 2. Diagnóstico diferencial y de localización

### 2a. Fiabilidad de los test diagnósticos

- P1-620 The reliability of the diagnostic tests for Cushing's syndrome: experience of Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul. En este trabajo los autores analizan la fiabilidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de cada una de las exploraciones realizadas en el diagnóstico bioquímico de síndrome de Cushing. Los test diagnósticos analizados incluyeron (cortisol tras 1 mg DEX nocturna, 1,8 µg/dl; CLU, 50-100 µg/día; ACTH, < 10- > 30 pg/ml; DEX 8 mg, 50-100 %, y cortisol plasmático nocturno [CPN], 1,8 µg/dl). La población de estudio analizada fue de 87 pacientes con síndrome de Cushing y 91 controles sanos. Los autores concluyen que el CPN es el mejor test. En su defecto, la frenación con 1 mg (1,8 µg/dl) y el CLU (> 50 µg/día) son las exploraciones más fiables para el cribado. La frenación con 8 mg DEX (60%) y los valores de ACTH < 10 o > 30 pg/ml son los mejores test para el diagnóstico diferencial.

### 2b. Test de dexametasona + CRH

- P1-625 Concomitant medication use confounds the interpretation of the Dex-CRH test. El test de dexametasona + CRH se ha considerado el mejor test para el diagnóstico diferencial entre pseudo-Cushing y Cushing. En este póster los autores estudian los resultados de este test en 111 pacientes y analizan la sensibilidad y la especificidad dependiendo de la presencia o ausencia de algunos medicamentos (SSRI/SNRI, hipolipemiantes, antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio, inhibidores de la bomba de protones, etc.). Concluyen que hay una gran variedad de medicamentos habituales que interfieren con el metabolismo del cortisol y, por lo tanto, pueden contribuir a modificar la fiabilidad de los test diagnósticos.

### 2c. Test de CRH

- P1-626 Human corticotropin releasing hormone (hCRH) test performance in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state is enhanced by combined ACTH and cortisol analysis. Los autores analizan los resultados del test de CRH en una población de 51 pacientes con Cushing hipofisario, 26 con pseudo-Cushing y 31 sujetos control con el fin de redefinir los criterios con mayor fiabilidad diagnóstica (sensibilidad y

especificidad). Las combinaciones de parámetros propuestos son: a) cortisol plasmático basal > 12 µg/dl y pico absoluto de ACTH > 54 pg/ml, y b) pico absoluto de cortisol > 21 µg/dl y pico absoluto de ACTH de 45 pg/ml. Ambas combinaciones tienen una sensibilidad del 90,1 y el 94,1%, y una especificidad del 98,2 y el 91,2%, respectivamente.

### 2d. CSPI (cateterización del seno petroso inferior)

- P1-628 Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the lateralization of pituitary adenomas in Cushing disease. En este póster los autores presentan los resultados de la determinación de prolactina (PRL) simultáneamente a la de ACTH y demuestran, en un estudio retrospectivo con 17 pacientes intervenidos y con diagnóstico inmunocitoquímico comprobado, que un cociente basal de PRL C/P > 1,8 asegura la adecuada posición de los catéteres, al mismo tiempo que la realización de un cociente corregido tras CRH PRL/ACTH facilita la lateralización (> 1).
- P1-631 Inferior petrosal sinus sampling (IPSS): usefulness of prolactin centre-periphery ratio in improving the test sensitivity. Este póster es similar al anterior, y los autores evalúan los resultados de una población de 34 pacientes (29 con enfermedad de Cushing y 5 ectópicos comprobados). La realización de una determinación de PRL y el cálculo de un cociente ACTH/PRL corregido tras CRH mejora los falsos negativos que esta exploración puede tener.
- P1-630 Jugular venous sampling as an alternative to bilateral and simultaneous petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. En este trabajo se analizan los resultados del gradiente central periférico de ACTH de muestras tomadas en la vena yugular y lo presentan como una alternativa al IPSS. En 14 pacientes realizaron ambas exploraciones, primero basales y tras estímulo en vena yugular y, posteriormente, en senos petrosos. Para IPSS se definió un gradiente C/P ≥ 2 veces el basal y ≥ 3 tras estímulo. El gradiente basal para las muestras tomadas en vena yugular fue ≥ 1,6. Todos los pacientes presentaron un gradiente C/P basal y tras estimulación positivo. Utilizando los criterios del gradiente en vena yugular, 10 de 14 pacientes presentaron un gradiente positivo. Se demostró una concordancia entre ambos métodos del 71,4%. Basándose en estos datos, los autores plantean esta alternativa como una forma válida de abordar el diagnóstico de localización cuando no se dispone de material humano ni equipos para la realización del IPSS.

## 3. Diagnóstico morfológico

- P1-632 Comparison of 1,5 and 3 Tesla MR imaging in detection of ACTH and GH secreting pituitary microadenomas, y P1-635 The value of 3 tesla magnetic resonance imaging and corticotropin releasing hormone stimulated 3 tesla magnetic resonance imaging for detection of microadenomas in Cushing's syndrome. En estos dos pósters se compara la capacidad de localización de pequeñas lesiones, lesiones dudosas o ausentes cuando se utiliza una resonancia magnética (RM) de 3 T en lugar de las habituales de 1,5 T. En el primero de los dos trabajos, los

autores llegan a la conclusión de que no existen diferencias importantes, aunque la capacidad de discriminar la presencia de una pequeña lesión es mayor con la RM de 3 T. Señalan que sólo en caso de que haya dudas se podría realizar esta exploración. El segundo trabajo, por el contrario, concluye que la RM de 3 T mejora la capacidad de localización de las pequeñas lesiones de la hipófisis. La realización de un estudio de imagen tras estimulación con CRH no mejora el resultado.

- P1-634 The use of spoiled gradient recalled acquisition in magnetic resonance imaging for detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors: comparison to conventional spin echo technique. Comparan el uso de una nueva técnica de valoración de imagen (SPGR) frente a la convencional en la identificación de los microadenomas hipofisarios. Concluyen que la técnica de SPGR es superior y recomiendan que la realización de imágenes SPGR coronal tras contraste se añada al protocolo convencional.
- P1-633 The diagnostic value of fused positron emission tomography/computed tomography in the localization of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenoma in Cushing's disease. Compara la capacidad de identificación de la tomografía computarizada por emisión positrónica con 18-fluorodesoxiglucosa frente a RM de 1,5 T. Concluyen que esta técnica sólo debería emplearse en caso de que no se identifiquen lesiones con la RM.

#### 4. Prevalencia del síndrome de Cushing en poblaciones de riesgo

- P1-619 Results of large-scale screening of Cushing's syndrome in diabetic clinics in Italy. Se presenta el estudio italiano de la prevalencia del Cushing en una población de sujetos diabéticos seguidos habitualmente en la clínica. Se concluye en este trabajo que la incidencia del Cushing no es mayor que la referida para la población general.
- P1-613 PCOS-like clinical presentation of Cushing's syndrome in the absence of classical stigmata. En este último póster se documentan 4 pacientes con síndrome de Cushing inicialmente etiquetados de síndrome del ovario poliquístico.

## II. Cushing y hueso, Cushing ectópico, adenocarcinoma suprarrenal y miscelánea

### 1. Cushing y hueso

- P1-615 Long-term follow-up of bone mineral density after treatment for Cushing's syndrome: evidence for spontaneous recovery. Los pacientes con síndrome de Cushing tienen un riesgo de fracturas osteoporóticas incrementado. La recuperación de la masa ósea tras la curación de la enfermedad es lenta y suelen ser necesarios más de 10 años para alcanzarla. Detectar al subgrupo de pacientes en los que la recuperación será más lenta o no llegará a producirse completamente puede ser útil para decidir quiénes precisan tratamientos adicionales. Este grupo revisa la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) de 156 pacientes, con un seguimiento medio de 12,5 años

tras el tratamiento. En su serie los pacientes jóvenes (menores de 46 años), delgados (índice de masa corporal [IMC] < 26) y aquellos con recidiva de la enfermedad no alcanzan la recuperación completa de la DMO. La recuperación es más lenta en varones y en aquellos con enfermedad de Cushing. Con estos datos, los autores proponen un uso restrictivo del tratamiento con antirresortivos. El estudio tiene interés por el elevado número de pacientes y el tiempo de seguimiento, pero no ha tenido en cuenta el posible efecto en la DMO de importantes variables: tratamiento realizado, integridad de la función hipotálamohipofisaria y dosis sustitutiva de hidroaltesona.

- P2-622 Bone turnover in patients with endogenous Cushing's syndrome before and after successful treatment. El síndrome de Cushing se relaciona con una pérdida importante de masa ósea y un elevado riesgo de fracturas, pero algunos de los mecanismos implicados aún se desconocen. En este estudio se determina osteocalcina (OC) y productos de degradación del colágeno (CTX) en 71 pacientes con síndrome de Cushing antes y después del tratamiento quirúrgico exitoso, y los resultados se comparan con los de 161 voluntarios sanos. Los valores de OC fueron significativamente menores en pacientes con Cushing, independientemente de la etiología, y los de CTX, significativamente mayores únicamente en pacientes con Cushing ectópico. Se objetivó una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de cortisol y OC y positiva con los CTX. Los valores de OC aumentaron rápidamente tras la resolución del hiper-cortisolismo, por lo que podrían ser un marcador de curación.

### 2. Cushing ectópico

- P1-611 Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents: A multicenter retrospective study. Este trabajo tiene únicamente el interés de constituir la serie de mayor número de pacientes con Cushing ectópico en niños y adolescentes publicada hasta la fecha. Ocho pacientes en total con los siguientes tumores primarios: 5 carcinoides bronquiales, 1 carcinoide linfático (no disponemos de más información), 1 carcinoma tímico de células grandes y un sarcoma de Ewing pleural. Las características clínicas y bioquímicas se compararon con las de 20 pacientes con enfermedad de Cushing ajustados por edad. Amiotrofia, hipertensión y estrías rojizas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con Cushing ectópico (valores predictivos positivo y negativo, el 70 y el 94%; el 50 y el 93%, y el 42 y el 100%, respectivamente). Tras el cateterismo de senos petrosos, el test de CRH y la concentración plasmática de ACTH basal fueron las determinaciones más útiles para el diagnóstico etiológico correcto.

### 3. Carcinoma suprarrenal

- P1-108 Disease-free and overall survival in patients with adrenocortical carcinoma treated with laparoscopic versus open adrenalectomy. La cirugía laparoscópica se ha convertido en el tratamiento de elección de lesiones suprarrenales benignas con indicación quirúrgica. Habitual-

- mente se contraindica en lesiones potencialmente malignas por las dificultades para realizar linfadenectomía o resección en bloque y la posible siembra tumoral, con el consiguiente riesgo incrementado de recidiva local. En este estudio se revisa de forma retrospectiva a 27 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma suprarrenal con estadio tumoral I, II o III, tamaño < 10 cm y un seguimiento de al menos 6 meses y operados por vía laparoscópica, y se los compara con 27 pacientes de características similares (tamaño y estadio tumorales, edad, sexo, tratamiento adyuvante, funcionalidad) intervenidos por vía abierta. No se objetivaron diferencias en la supervivencia total ni en el tiempo hasta la recidiva entre los dos grupos, por lo que la adrenalectomía laparoscópica podría tener indicación en un subgrupo de pacientes con esta enfermedad.
- P1-112 Efficacy of repeat surgery in patients with recurrent adrenocortical cancer (ACC). Desconocemos cuál es el mejor tratamiento para la recidiva local de los pacientes con adenocarcinoma suprarrenal: una nueva intervención quirúrgica, quimioterapia o incluso radioterapia son las opciones más extendidas. Este grupo revisa de forma retrospectiva la evolución de 49 pacientes con recidiva de adenocarcinoma suprarrenal, que fueron sometidos a una nueva intervención (33) o recibieron quimioterapia (16), aparentemente de forma arbitraria. Las características demográficas, el estadio tumoral, el tratamiento adyuvante, el *score* de Weiss y la funcionalidad fueron similares en ambos grupos. La supervivencia total desde la recidiva fue significativamente superior en el grupo reintervenido quirúrgicamente. Los casos en que la resección no fue macroscópicamente completa no obtuvieron este beneficio. Los autores concluyen que la cirugía es el tratamiento de elección de la recidiva cuando se puede conseguir la resección completa, pero no cuando la intención es únicamente de reducción de la masa tumoral.
  - P3-574 Human adrenocortical carcinoma growth is inhibited by rosiglitazone in a xenograft mouse model. Estudios *in vitro* han mostrado un efecto antiproliferativo y proapoptótico de agonistas PPAR $\gamma$  en cultivos de línea celular H295R. En este estudio se pretende demostrar los efectos del tratamiento con rosiglitazona en un modelo animal. En el grupo tratado se observó una reducción significativa del tamaño tumoral en comparación con el grupo control, así como menos invasividad y vascularización y más cuerpos apoptóticos. El estudio con RT-PCR mostró una reducción significativa de factores angiogénicos (VEGF, CD31), proliferativos (BMI1) y antiapoptóticos (Bcl-2).
  - P1-110 <sup>131</sup>I-iodometomidate radiotherapy for metastatic adrenocortical carcinoma first clinical experience. La alta afinidad de metomidato por enzimas del grupo citocromo 450 11 B ha llevado a su uso como trazador de tejido adrenal tanto en estudios realizados con tomografía por emisión positrónica (PET) como con gammagrafía planar y tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT). En 2008 el grupo de Wurzburg demostró la utilidad de la gammagrafía con <sup>123</sup>I-metomidato en la localización de restos tumorales en pacientes con adenocarcinoma suprarrenal. En este póster se presentan los primeros resultados, aún muy preliminares, de trata-

miento con <sup>131</sup>I-metomidato en pacientes con adenocarcinoma suprarrenal diseminado.

- OR20-4 Characterization of two groups of adrenocortical carcinomas (ACCs) with different outcomes revealed by gene profiling. A pesar de intentos sucesivos de clasificación de los adenocarcinomas (ACC) suprarrenales en función de tamaño, estadio, *score* histológico e inmunohistoquímica, los mecanismos de que disponemos para establecer el pronóstico y, según éste, tomar decisiones terapéuticas tienen aún importantes limitaciones (especialmente en tumores en estadio II). En este estudio se analizan 34 ACC separados en dos grupos de diferente pronóstico en función del transcriptoma. Estas diferencias en el pronóstico se mantuvieron tras ajustar por estadio tumoral. El análisis de ADN realizado no mostró diferencias en el número de pérdidas/ganancias cromosómicas entre ambos grupos, por lo que parecen tratarse de dos tipos biológicamente distintos de adenocarcinoma y no de una fase evolutiva más avanzada de la enfermedad.

#### 4. Miscelánea

- P1-669 Clinicopathological studies of 7 cases of human pituitary Crooke cell adenomas (CCAs)-diagnostic, prognostic and therapeutic strategy by immuno-histochemistry. Los adenomas hipofisarios de células de Crooke constituyen una variante agresiva de adenoma corticotropo, frecuentemente presentan invasión y clínica local mientras que los síntomas derivados del hipercortisolismo suelen ser moderados (escasa secreción de ACTH, secreción de ACTH biológicamente inactiva, etc.). Con frecuencia el control tumoral es difícil a pesar de los diversos tratamientos empleados (cirugía, radioterapia). Recientemente se han descrito casos de tumores hipofisarios agresivos con respuesta tumoral a temozolomida, un análogo de dacarbazina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Una baja expresión de la enzima metilguanin-ADN-metiltransferasa (MGMT) predice la respuesta tumoral al tratamiento en gliomas y tumores neuroendocrinos. Los autores hallan una baja expresión de MGMT y alta expresión de SSTR2A en 5 de 7 adenomas de células de Crooke, y con estos datos confían en la posible utilidad del tratamiento con análogos de somatostatina y temozolomida en estos tumores.
- P2-630 Unilateral adrenalectomy in ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia: clinical and hormonal results in 11 patients. Clásicamente la adrenalectomía bilateral, con la consiguiente necesidad de tratamiento esteroideo sustitutivo, se ha considerado y en muchos centros aún se la considera el tratamiento de elección del síndrome de Cushing por hiperplasia adrenal macronodular bilateral (AIMAH). En los últimos años se ha propuesto, en pequeñas series, la adrenalectomía unilateral como tratamiento de elección, y la demostración de presencia de receptores aberrantes ha abierto la posibilidad de tratamientos médicos. En este estudio se analiza la evolución clínica y hormonal a largo plazo de la enfermedad tras la realización de adrenalectomía unilateral en la serie de mayor tamaño (11 casos) descrita hasta la fecha. Tras la intervención, ningún paciente presenta cortisol libre urinario elevado, 4 pacientes se en-

cuentran aún en insuficiencia suprarrenal (mediana de seguimiento, 16 meses) y los 7 restantes en situación de normocortisolismo (mediana de seguimiento, 29 meses). De éstos, únicamente 2 no presentan una supresión adecuada tras 1 mg de dexametasona. Los autores concluyen que la adrenalectomía unilateral es un tratamiento efectivo a largo plazo y probablemente el de elección en pacientes con AIMAH.

- P3-570 Frequent phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene mutations in patients with Carney complex (CNC) due to PRKAR1A mutations and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): a digenic disorder? El síndrome de Cushing independiente de ACTH por hiperplasia adrenal micronodular pigmentada (PPNAD) es la principal alteración endocrina del complejo de Carney (CNC), debido a mutaciones inactivantes del gen de la subunidad tipo1A de la proteína cinasa A (*PRKAR1A*). Por otra parte, se han identificado mutaciones en el gen de la fosfodiesterasa 11A (*PDE11A*) en pacientes con hiperplasia micronodular aislada. En este trabajo se estudia la presencia de mutaciones en el gen *PDE11A* en una serie de 97 pacientes no relacionados con CNC y 192 voluntarios sanos. La presencia de mutaciones en *PDE11A* fue significativamente mayor en pacientes con CNC (23,7%) que en voluntarios sanos (5,7%). Ninguno de los pacientes con CNC sin PPNAD presentó mutación. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que se trata de un trastorno al menos digénico, en el que es necesaria la mutación de más de un gen para la expresión completa de la enfermedad.
- P1-610 Pregnancy does not accelerate corticotroph tumor progression in Nelson's syndrome. La adrenalectomía total bilateral es un tratamiento radical del hipercortisolismo en la enfermedad de Cushing que no altera el resto de la función hipofisaria, por lo que puede resultar atractivo para mujeres con deseo de gestar y enfermedad de Cushing persistente tras intervención quirúrgica transesfenoidal. Se desconocen los posibles efectos del embarazo en el crecimiento tumoral de adenomas corticotropos en pacientes adrenalectomizadas. En este estudio retrospectivo se analizan los cambios en el volumen tumoral y las concentraciones de ACTH en 11 mujeres con evidencia radiológica de adenoma hipofisario: no hubo diferencias en la probabilidad de progresión tumoral, el cambio en el volumen tumoral ni el incremento de las concentraciones de ACTH en estas pacientes, antes, durante y después del embarazo.

### III. Incidentaloma adrenal

- P2-617 Adrenal incidentalomas: evaluation of 119 patients. Estudio retrospectivo de 119 casos (41 varones, 78 mujeres) de incidentaloma adrenal (IS). IA bilateral en el 12,6% de los casos. Tamaño medio, 2,7 cm en izquierdo y 3,2 cm en derecho (0,7-9 cm). Tras estudio funcional y de imagen, el 58,8% es de no funcionantes; el 16,8%, SCS; el 9,2%, feocromocitomas; el 4,2%, deficiencia de 21-hidroxilasa; el 1,7%, aldosteronoma; el 1,7%, carcinoma, y el 0,8%, metástasis. Se operó al 37,8% de los casos por hipersecreción (55%) o por tamaño inicial (35,6%). Diagnóstico quirúrgico: 21 adenomas,

11 feocromocitomas, 3 carcinomas y 2 metástasis. Seguimiento, 3,7 años. El 19% se operó por crecimiento, pero todos son adenomas. Destacan la tendencia al crecimiento y a cursar con alteraciones hormonales de los incidentalomas.

- OR20-1 Incidentally found adrenal tumors —11 years later: clinical experience with 1730 patients. Se presenta a 1.730 pacientes con IS (1.272 mujeres) de 10-87 años (con un 35% de edad > 60 años). Tamaño, 1-23 cm. Tamaño < 3 cm, 64%. Ven hipertensión arterial (HTA) en el 25%; obesidad, en el 15%, y diabetes mellitus, en el 5%. Tenía síndrome de Cushing subclínico (SCS) el 6%; feocromocitoma, el 3%; otras alteraciones hormonales, el 1%; CCA, el 8%, y metástasis, el 3%. Respecto a una publicación previa del mismo grupo, la distribución de diagnósticos es similar, si bien ahora se valora individualmente los IS de 4-5 cm y se operan los > 5 cm. Antes el mismo grupo operaba los > 4 cm.
- P2-618 Functional and morphological evolution of adrenal incidentalomas —a retrospective evaluation. Sobre una serie de 65 pacientes con IS, se advierten tasas elevadas de factores de riesgo cardiovascular; 48 pacientes mostraron alguna anomalía funcional de la secreción de cortisol, pero sólo 4 tenían SCS. Hubo relación entre tamaño y CLU e inversa con ACTH. En un seguimiento de 36 (12-60) meses, se observó un aumento significativo de tamaño y reducción de DHEAS, pero no variaciones en otros parámetros hormonales. La presencia de alteraciones de cortisol no se asocia con cambios en el tamaño evolutivo ni con aumento de factores de riesgo cardiovascular.
- P2-619 Adrenal incidentaloma: differences in response to ACTH test and dexamethasone suppression between unilateral and bilateral masses. Comparan incidentaloma unilateral, bilateral y grupo control. El Nugent y la respuesta a 250 µg de ACTH es similar en controles y unilaterales. Bilaterales muestran mayor pico de cortisol (43,5 frente a 28,9) y valor más alto de cortisol tras Nugent que los controles (2,9 frente a 0,9). Concluyen que muchos incidentalomas no son silentes.
- P2-620 Subclinical hypercortisolism is associated with the prevalence of hypertension in adrenal incidentalomas. Estudian a 60 pacientes con adenoma adrenocortical y los dividen en NF (n = 39), SCS (n = 9) e hipercortisolismo subclínico (SH) (n = 12). SCS exige cortisol tras 1 mg DEX > 3 y un criterio adicional de autonomía adrenal, mientras SH tiene sólo cortisol tras 1 mg DEX > 1,8. No hubo diferencias entre grupos en cintura, IMC o frecuencia de intolerancia a la glucosa (IGT), pero la tasa de HTA fue distinta y alcanzó al 77,8% en SCS, el 83,3% en SH y el 35,9% en NF. SCS y SH tienen un riesgo de HTA 8,8 veces el de los NF tras ajustar por sexo, edad, tabaquismo, estado glucémico y cintura. Concluyen que SCS y SH son factores de riesgo de HTA independientes.
- P2-627 Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with incidentally discovered adrenal adenoma during a follow-up longer than five years. Se estudia a 74 pacientes con IS (51 mujeres) no operados seguidos al menos 5 años (60-228 meses; media, 84 meses). Tamaño medio, 2,9 (1-6) cm. Se observó un leve empeoramiento del riesgo cardiovascular no significativo (obesidad, del 12 al 14,8%; HTA, del 48 al 60%; síndrome metabólico, del 22,9 al 28%; IGT, del 25,7 al 27%; diabetes mellitus,

del 6,7 al 16,2%; dislipemia, del 46 al 51%). No hay relación entre cambios hormonales y evolución del riesgo cardiovascular. Los pacientes con SCS (2 alteraciones, incluido posible aumento de CLU) no empeoraron su riesgo cardiovascular. El 12% aumentó más de 0,5 cm. Dados estos datos, los autores señalan que estos pacientes deben ser manejados de forma conservadora.

- OR20-2 An Italian multicenter study about the prevalence of vertebral fractures, bone density and quality in patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. En esta comunicación oral se compara la prevalencia de fracturas, valores de DMO y el índice de deformidad vertebral en un grupo de pacientes con IS (n = 289), de los que 86 tienen SH y 203 no cumplen criterio para ese diagnóstico. Se los compara con 192 controles ajustados por IMC, edad y sexo. En este estudio transversal, la presencia de SH se asocia de forma independiente con DMO, frecuencia de fracturas e índice de deformidad vertebral. Estas asociaciones fueron independientes del estado gonadal o la edad, lo que indica que SH puede tener relación con mala calidad ósea y fracturas.
- OR20-3 Change in adrenal mass size as a predictor of malignancy. Se estudia a 137 pacientes con tumores adrenales operados, por lo que tienen diagnóstico histológico, que habían sido evaluados previamente a la cirugía en dos ocasiones por técnicas de imagen con intervalo mínimo de 2 meses (media, 7,5 [2-86] meses). Se establece la relación entre las variaciones de tamaño medido en los tres ejes dimensionales y la benignidad o malignidad. El 21,3% de los pacientes presentaron malignidad, y en el 80% de éstos fueron depósitos metastáticos. Entre los casos de benignidad, el 64% fueron adenomas y el 19%, hiperplasias. Un aumento de tamaño de 0,7 cm en 3-12 meses mostró sensibilidad del 67% y especificidad del 80% para el diagnóstico de malignidad. Dos pacientes con metástasis no mostraron crecimiento en 11-36 meses. Estos datos indican que el crecimiento de la masa adrenal es predictivo de malignidad, aunque no hay un punto de corte con sensibilidad y especificidad del 100%, por lo que es necesario contar con datos clínicos y radiológicos para indicar la cirugía.
- P2-626 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with adrenal incidentaloma. Holter de PA de 24 h en 48 pacientes con IA (8 con SCS; 21 con HTA y 21 NF). Diferencias en PA entre normotensos y SCS en PA diastólica de día y de noche. Sin diferencias en PA sistólica. El grupo control es de hipertensos de bata blanca. Estos datos indican que el SCS tiene influencia en la PA.
- P2-630 Unilateral adrenalectomy in ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia: clinical and hormonal results in 11 patients. Se ha propuesto que la adrenalectomía unilateral de la glándula de mayor tamaño puede ser útil en el tratamiento de AIMAH. Se estudia a 11 pacientes con Cushing (7 clínicos y 4 subclínicos) por AIMAH de 52,6 años de edad, con CLU  $90 \pm 80$   $\mu\text{g}/\text{día}$  y ACTH  $9 \pm 8$  pg/ml, tratados con adrenalectomía unilateral de la glándula de mayor tamaño (7 izquierda; 4 derecha). Tras cirugía los síntomas de Cushing, remitieron en todos los pacientes con Cushing clínico, se normalizó la PA o se redujo en 7 y permanecieron igual en 4; 2 pacientes eran diabéticos y no mejoró ninguno; 4 pacientes se-

guían requiriendo hidrocortisona 20 meses después de la cirugía; 4 pacientes normalizaron el test de Nugent, que permaneció alterado en 2 casos; CLU fue normal y se redujo en los 4 casos en que se evaluó respecto al valor preoperatorio ( $24 \pm 13$  frente a  $97 \pm 66$   $\mu\text{g}/\text{día}$ ). Se observó aumento de la adrenal remanente en el seguimiento (19, 40 y 66 meses) en 3 casos, pero no fue necesario operar. Concluyen que la adrenalectomía unilateral de la glándula dominante mejora síntomas y se asocia con buen control a largo plazo del hiper cortisolismo en AIMAH, por lo que puede ser la primera línea de tratamiento en esta enfermedad.

- P2-629 Long-term follow-up of four patients with bilateral macronodular adrenal hyperplasia with sub-clinical Cushing's Syndrome (CS) and aberrant hormone receptors. Presentan 4 casos de AIMAH. Uno responde a vasopresina, otro a LH, vasopresina y cisaprida, otro a GIP y otro a cisaprida, LH y vasopresina. La evolución es variable. Con leuprolida, uno de los casos permanece estable en cuanto a CLU en 9 años. Sin embargo, en el último caso, la leuprolida no mejoró CLU y precisó de adrenalectomía unilateral. El respondedor a vasopresina exclusivamente permaneció estable sin tratamiento. El sensible a GIP respondió a adrenalectomía unilateral y requirió dosis bajas de hidrocortisona durante 9 años hasta recuperar el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Estos datos muestran la enorme variabilidad de la evolución de los casos de AIMAH incluso cuando se instaura tratamiento específico dependiendo de los receptores aberrantes que expresen. Hacen falta estudios a largo plazo con manipulación de receptores aberrantes.
- P2-683 ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH): a case report with cortisol response to exogenous glucagon administration and to octreotide treatment. Describen un caso de AIMAH respondedor a glucagón. Paciente de 64 años con síndrome de Cushing clínico.  $\text{HbA}_{1c}$ , 6,5%; CLU, 240  $\mu\text{g}/24$  h; sin ritmo circadiano; cortisol, 32  $\mu\text{g}/\text{dl}$  tras Nugent; TC, hiperplasia bilateral, mayor la glándula derecha; respuesta a glucagón basal, 31; respuesta a  $> 50$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Sin respuesta a comida mixta o gonadolibarina. Tras adrenalectomía unilateral se indica octreotida LAR 20 mg/mes durante 4 meses. Se mantuvo normal la hiper cortisolemia. Se redujo parcialmente el tamaño de la adrenal remanente y desapareció la respuesta de cortisol a glucagón. Posteriormente se extirpó la adrenal restante. Es el primer caso publicado con receptores "ilícitos" de glucagón y respuesta a octreotida.

#### IV. Tratamiento del síndrome de Cushing

- P1-614 Cardiac structure and function in patients with Cushing's syndrome before and after cure. Hay pocos trabajos sobre la morfología cardíaca en Cushing. En corte transversal, los autores hacen ecocardiograma a 38 pacientes activos y 25 en remisión tras cirugía transfenoidal. No incluyen controles. Los activos tienen mayor grosor del septo interventricular y la pared posterior. Es curioso que esto ocurra en una enfermedad catabólica con atrofia de la musculatura estriada. Los datos están confirmados en publicaciones que atribuyen el ma-

yor grosor en activos a mayor prevalencia de HTA y otros factores de riesgo cardiovascular.

- P1-616 Effectiveness and safety of combined therapy with low dose ketoconazole and cabergoline in patients with Cushing's disease partially responsive to monotherapy with cabergoline. En una muestra muy pequeña ( $n = 6$ ) de enfermedad de Cushing, se confirma que la cabergolina en dosis de 3,5 mg/semana disminuye CLU de (media  $\pm$  desviación estándar)  $530 \pm 135$  a  $258 \pm 107$   $\mu\text{g}/24$  h, pero ninguno de los casos alcanzó valores normales. La adición de ketoconazol (50-200 mg/día) normalizó CLU en todos los casos a un promedio de  $108 \pm 20$ . Las dosis de ketoconazol aquí conseguidas son muy seguras y que se dispone de varios fármacos útiles en Cushing para combinar con inteligencia.
- P2-94 Effect of universal somatostatin analog (SOM230) on primary adrenal cell cultures. Conocíamos la eficacia *in vivo* de SOM230 en adenomas corticotropos humanos. En tumores suprarrenales existen SSTR. Este trabajo demuestra *in vitro* que SOM230 en dosis nanomolares inhibe la secreción hormonal y promueve la apoptosis en células de carcinoma suprarrenal humano tanto nativo como en la línea experimental H295R. El efecto es mayor en las células nativas. Un primer paso para el potencial uso clínico de este fármaco en tumores suprarrenales.
- P3-576 A unique retinoic acid signaling environment in corticotroph cells offers hope for a tumor-directed medical treatment for Cushing's disease. El ácido retinoico inhibe la proliferación a través del receptor nuclear Nur77, ligado a RAR-RXR. En el 100% de las células corticotropas humanas normales hay otro receptor nuclear de ácido retinoico, el COUP-TFI, que inhibe los efectos mediados por Nur77. Este trabajo analiza retrospectivamente *in vitro* la presencia de COUP-TFI en 34 adenomas corticotropos humanos nativos. Está ausente en el 7% de los microadenomas y en el 50% de los macroadenomas. Los autores preconizan su análisis sistemático para predecir la respuesta a ácido retinoico. En la enfermedad de Cushing hay escepticismo sobre el papel futuro de moléculas con receptores ampliamente diseminados. Las células corticotropas son una población minoritaria y altamente especializada de una pequeña glándula.
- OR15-2 Targeting phosphorescent nanoparticles to corticotroph pituitary tumors. Cultivos de tumores murinos Att20 y humanos de tumor corticotropo se ponen en contacto con una nanopartícula fosforescente YAG de cerámica unida a CRH y cargada con láser que, una vez activada, emite luz en un espectro de 375-475 nm. Se comprueba que las células emiten luz y que la fosforescencia se anula al añadir anticuerpo anti-CRH. Posible uso futuro para marcación y eventual tratamiento de adenomas hipofisarios. No es ciencia-ficción. Ya se ha visto que el cambio de órbita de los electrones al someterlos a un campo magnético dio lugar a la RM.
- P3-577 A novel therapeutic agent for Cushing's disease: curcumin (diferyloylmethone) inhibits proliferation and ACTH secretion in Att20 cells. La curcumina es una planta turmérica cuyos pétalos y rizoma se emplean como especia colorante para salsas en Indonesia y Malasia (azafrán indio). Se ha comprobado su efecto apoptótico en diversos tumores y enfermedades proliferativas. Está en estudio en el Hospital Oncológico MD Anderson de

Houston, donde se han conseguido modificaciones moleculares y transformación en nanopartículas. Una búsqueda PubMed entre 2005 y julio de 2009 dio 1.691 entradas. Aquí se muestra su eficacia en cultivos de tumor corticotropo Att20. Se recuerda la extracción de digital de la *Digitalis purpurea*. Podemos pasar de la cocina a la nanotecnología.

## V. Otros tumores hipofisarios

### 1. Lesiones de tallo hipofisario

- P1-660 Mayo Clinic's experience with pituitary stalk lesions. Supone la revisión retrospectiva más amplia publicada hasta la fecha sobre las lesiones de tallo hipofisario (152 pacientes). Relaciona la forma de la lesión en la RM con las distintas presentaciones clínicas, con la limitación de que en el 40% de los casos se clasifican como de etiología desconocida (sobre todo si afectan sólo al tallo). La forma de la lesión puede orientar al clínico a su manejo; la forma en V es la más frecuente en metástasis; el engrosamiento de tallo es la más frecuente en neurosarcoidosis, y la forma  $\wedge$  es la más frecuente en adenomas hipofisarios.

### 2. Genética

- P1-668 TSH-secreting pituitary adenoma in a male patient with a novel missense AIP mutation. Hasta la fecha se había descrito la asociación de múltiples mutaciones AIP diferentes en casos de acromegalia, prolactinomas, adenomas no funcionantes y enfermedad de Cushing. Se presenta el primer caso de tirotropinoma esporádico asociado a mutación AIP, una nueva mutación *missense* p.Ile257Val, que se presenta también en 2 familiares de primer grado clínicamente asintomáticos. Como en otros adenomas asociados con mutaciones AIP, el tumor en este caso es un macroadenoma con un comportamiento clínico más agresivo.
- OR39-5 High incidence of AIP mutations in sporadic pituitary adenomas in young patients with macroadenomas. Trabajo multicéntrico coordinado en la Universidad de Lieja en 125 pacientes jóvenes (menores de 30 años) con macroadenomas sin antecedentes familiares. Se encuentra en un porcentaje mayor de lo esperado (el 16% de los casos) de mutaciones AIP, lo que indica que este cribado en casos aparentemente esporádicos puede ser apropiado si se limita a subgrupos específicos.

### 3. Macroadenomas no funcionantes

- P1-670 Expression of somatostatin receptors subtypes in human pituitary adenomas —immunohistochemical studies. En este trabajo se analiza la expresión de los distintos subtipos de receptores de la somatostatina mediante inmunohistoquímica según el fenotipo hormonal del tumor. En realidad se definen todas las posibilidades tanto en adenomas funcionantes como en no funcionantes. En el caso de los no funcionantes sólo se encuentra una débil tinción de todos los subtipos, incluido SSTR 4. Se insiste en la importancia de determinar el perfil de re-



ceptores de la somatostatina en cada tumor para tomar la decisión terapéutica adecuada. A esta misma conclusión se llega en el póster.

- P1-659 Characterization of receptors present in non-functioning pituitary macroadenomas (NFPA) by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (QRT-PCR). Es un trabajo que se centra en la caracterización en los adenomas no funcionantes de los receptores de dopamina DR (> 85 % de los pacientes, 77 % + DR2 *short*, que se asocia a buena respuesta a cabergolina) y somatostatina SSTR (SSTR2, > 31 % pacientes). Por lo que con estos hallazgos sería razonable aplicar el tratamiento combinado con cabergolina y análogos de somatostatina en pacientes en que se expresan ambos receptores, lo que podría reducir el resto tumoral.
- P1-674 The use of dopamine agonist drugs (DA) in patients with clinically non functioning pituitary adenoma (NFPA). Se trata de un estudio retrospectivo. El tratamiento prequirúrgico con altas dosis de cabergolina puede mejorar el pronóstico de los NFPA comparado con la cirugía inmediata. El tratamiento posquirúrgico con dopaminérgicos es mejor para controlar el crecimiento del resto tumoral.
- P1-661 The long-term medical therapy with octreotide is ineffective in reducing the tumor volume in patients with non-secreting pituitary adenomas not cured by surgery. Este tema es controvertido, ya que otros trabajos defienden su efectividad. En este estudio sobre 18 pacientes, en el que también se tiene en cuenta los receptores de SSTR (aunque sólo se habla de positividad en inmunohistoquímica, sin especificar más datos como la intensidad de la tinción), el tratamiento a largo plazo con octreotida es ineficaz para reducir el resto de masa tumoral en NFPA. La expresión y la funcionalidad de *ssr2* y *ssr5* en estos tumores no son predictores de la respuesta médica a octreotida. Según los autores, estudios futuros con nuevos análogos de la somatostatina podrían ofrecer mejores opciones terapéuticas en NFPA.
- P2-113 Everolimus blocks IGF-I effects on cell viability of human non functioning pituitary adenomas in vitro independently of VEGF. Un fármaco que se utiliza en distintos procesos neoplásicos por su acción inhibitoria de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) ha demostrado *in vitro* inhibir el crecimiento tumoral en NFPA por una vía diferente (bloquea el efecto de IGF-I en el crecimiento tumoral). Everolimus podría ser un tratamiento útil en el caso de NFPA agresivos.
- P1-687 Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. El efecto significativo en tamaño y secreción hormonal con mínimos efectos secundarios indica que podría indicarse el tratamiento con temozolomida para adenomas hipofisarios resistentes y agresivos, así como en el caso de carcinoma hipofisario. Se recomiendan 12 series de temozolomida en una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, días 1-5 cada 4 semanas.

combinado con ketoconazol y análogos de somatostatina, interesándose por la posibilidad de añadir cabergolina. Se comentaron los posibles beneficios de esta asociación, así como la opción de emplear pasireotida. Otras opciones discutidas fueron la posibilidad de combinar metopirona con ketoconazol, favoreciendo la reducción de dosis de ambos fármacos respecto a cuando se usan en monoterapia. Asimismo, se propuso también la posibilidad de realizar adrenalectomía bilateral como tratamiento definitivo de la hiperkortisolemia en este caso.

También se preguntó acerca de la posibilidad de emplear métodos isotópicos que permitieran identificar la presencia de otros receptores de somatostatina diferentes de los que pone de manifiesto el *octreoscan*. Se habló de la posibilidad diagnóstica de marcar otros análogos con afinidad multirreceptor como pasireotida, pero también se comentó que la identificación isotópica no siempre refleja fielmente la magnitud de la masa tumoral o la predicción de la respuesta terapéutica ulterior, dada la importancia del número y la afinidad de los receptores de somatostatina expresado por los tumores, que pueden mostrar un patrón muy heterogéneo.

El manejo diagnóstico de los incidentalomas adrenales suscitó también diversas preguntas derivadas de las propuestas recogidas en el congreso. Se habló acerca de la significación diagnóstica de una supresión incompleta tras la administración nocturna de 1 mg de dexametasona. Se comentó que es necesario disponer de más estudios para establecer con uniformidad los criterios diagnósticos del síndrome de Cushing subclínico, dada la heterogeneidad evidenciada tanto en este congreso como en la literatura. Se discutió acerca de la inconveniencia de incorporar la elevación de cortisol libre urinario al diagnóstico de síndrome de Cushing subclínico, ya que esta alteración se considera como característica del síndrome de Cushing florido, independientemente de su traducción clínica, que de por sí es heterogénea en los casos más clásicos.

El escenario diagnóstico se complica conforme se evidencian alteraciones de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal en pacientes con hipertensión arterial u otras condiciones inespecíficas, a veces en relación con alteraciones más ocultas para la práctica clínica, como es la hiperactividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1, que genera un aumento del cortisol intracelular. Otras dificultades diagnósticas comentadas se relacionan con la disminución del rango de normalidad de ACTH en plasma, que puede generar confusión en lo que respecta a establecer el diagnóstico de autonomía adrenal. Se subrayó la prevalencia aumentada de hiperkortisolismo funcional en pacientes con enfermedad psiquiátrica severa, que puede requerir también de valoración hormonal y quizá abordaje terapéutico específico.

Desde el punto de vista del manejo clínico de los incidentalomas adrenales, se discutió sobre la pauta de tratamiento a seguir. Se habló de las recomendaciones de los consensos internacionales que abogan por seguimientos hasta 4 años de los incidentalomas estables que no tienen indicación, aunque la situación se puede individualizar, y en algunos casos no se descarta pasar revisiones de por vida con distanciamiento adecuado de las exploraciones morfológicas y funcionales.

También se debatió sobre posibilidades de obtener una mayor profundización diagnóstica en la naturaleza del nó-

## Resumen de la discusión

Se comentó desde la audiencia un caso clínico de síndrome de Cushing ectópico no operable resistente al tratamiento

dulo suprarrenal. Tanto la TC como la RM son útiles en este sentido. En casos particulares se comentó la posibilidad de llevar a cabo estudios con PET, especialmente si se plantea el diagnóstico diferencial con lesiones metastásicas en pacientes con tumores primarios de capacidad metastásica sobre glándula suprarrenal. En este sentido, se hizo alusión a algunas series con masas adrenales en pacientes con tumor primario que con frecuencia no representan depósitos metastásicos. Se descartó la posibilidad de considerar a la PET como una exploración habitual en los incidentalomas adrenales.

Finalmente, se discutió respecto a la novedad de la mutación AIP descrita en tirotropinomas en este congreso, así como acerca de la heterogeneidad de la expresión de micro-ARN en los diferentes trabajos publicados. Adicionalmente, se habló de la utilidad de la inmunohistoquímica para seleccionar candidatos a mutaciones AIP.

## Bibliografía

### Puesta al día en endocrinología

The Year in Neuroendocrinology. JD Blaustein.

### Simpósium

Chair: John Joseph Kopchick, OH Univ/Edison Biotech Inst.

Pituitary somatotrophic cell networks. PE Mollard.

Experimental models of pituitary growth hormone deficiency and correction with Interfering RNAs. ICAF Robinson.

Genetic mapping of pituitary ontogeny. M Tulsidas Dattani.

[S69-1] Chemotherapy of aggressive pituitary tumors: pathologic predictors. A McCormack.

[S69-3] Pituitary Tumor Shrinkage Following Medical Therapy. Authors: P Freda.

### Sesión de manejo de casos

Optimum strategy for managing cyclical Cushing's disease. A Brew Atkinson, JW Findling.

Cushing's syndrome: medical, surgical & other options. LK Nieman, JDC Newell-Price.

### Encuentro con el experto

Short & long-term issues in postoperative pituitary assessment. DM Cook.

Management of steroid replacement in adrenal insufficiency. W Arlt.

### Comunicaciones orales

OR15-2 Targeting phosphorescent nanoparticles to corticotroph pituitary tumors. D Huang, S Young, H Hui, A Heaney.

OR39-5 High Incidence of AIP mutations in sporadic pituitary adenomas in young patients with macroadenomas. MA Tichomirowa, AF Daly, A Barlier, ML Jaffrain-Rea, S Zacharieva, A Elenkova, et al.

OR39-3 Screening for over-expressed microRNAs in human sporadic pituitary adenomas. H Butz, I Liko, S Czirkjak, P Igaz, V Zivkovic, M Korbonits, et al.

### Pósters

[P1-230] Evidence for the release of bone morphogenetic protein (BMP) inhibitor from ovine pituitary cells. C Sallon, J Fontaine, C Taragnat.

[P1-545] Hypothyroidism presenting as a pituitary tumor. SR Mian, V Gossain, HT Chang.

[P1-612] Bone mineral density in pediatric patients with Cushing disease before and after surgical cure. MB Lodish, H Hsiao, A Sempis, N Sinaii, A Rothenbuhler, M Keil, et al.

[P1-613] PCOS-like clinical presentation of Cushing's syndrome in the absence of classical stigmata. EM Pardes, P San Martin, AM Fuentes, JE Yampey.

[P1-615] Long-term follow-up of bone mineral density after treatment for Cushing's syndrome: evidence for spontaneous recovery. AW van der Eerden, JPJM van der Eerden, W Oyen, M Engels, AR Hermus, M den Heijer.

[P1-617] The role of unilateral adrenalectomy associated with pituitary radiotherapy in the treatment of Cushing's disease patients. MC Machado, DJPC Romanholi, MAA Pereira, VAS Cescato, MCBV Frago, S Benabou, et al.

[P1-628] Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the lateralization of pituitary adenomas in Cushing disease. GB Mulligan, C Faiman, M Gupta, B Hatipoglu, RJ Weil, AH Hamrahian.

[P1-629] The role of inferior petrosal sinus sampling for ACTH-dependent Cushing's syndrome. N Perera, J Hetherington, EL Chua.

[P1-630] Jugular venous sampling as an alternative to bilateral and simultaneous petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. RV Perez, MC Machado, DJPC Romanholi, VAS Cescato, P Puglia Jr, LR Salgado.

[P1-632] Comparison of 1.5 and 3 Tesla MR imaging in detection of ACTH and GH secreting pituitary microadenomas. D Stobo, RS Lindsay, JM Connell, L Dunn, KP Forbes.

[P1-633] The diagnostic value of fused positron emission tomography/computed tomography in the localization of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenoma in Cushing's disease. R Farhat, A Alarifi, N Al Kahtani, I Kanaan, M-E Abouzeid, AS Alzarhani.

[P1-634] The use of spoiled gradient recalled acquisition in magnetic resonance imaging for detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors: comparison to conventional spin echo technique. MC Machado, DJPC Romanholi, VAS Cescato, CC Leite, S Kodaira, LR Salgado.

[P1-635] The value of 3 tesla magnetic resonance imaging and corticotropin releasing hormone stimulated 3 tesla magnetic resonance imaging for detection of microadenomas in Cushing's syndrome. D Erickson, BJ Erickson, R Watson, A Patton, J Atkinson, F Meyer, et al.

[P1-661] The long-term medical therapy with octreotide is ineffective in reducing the tumor volume in patients with non-secreting pituitary adenomas not cured by surgery. A Fusco, S Piacentini, F Lugli, L Tilaro, A Giampietro, M Mormando, et al.

[P1-664] Effect of pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas on pituitary function. MW O'Reilly, LA Behan, D Smith, CJ Thompson, A Agha.

[P1-672] Visual function following surgery for clinically non-functioning pituitary tumours. S Deshpande, MA Karamat, AA Toogood, RD Mitchell, NJL Gittoes.

[P1-680] A mother and daughter with somatotrophinomas familial or co-incidental? S Lim, MS Elston, JV Conaglen.

[P1-685] Fibrotic transformation of invasive Nelson's adenoma as the result of treatment with octreotide and cabergoline. Z Abelev, A Gouller.

[P1-686] Lightning conversion of a pituitary adenoma into carcinoma. MF Dolz, S Lesven, R Teissier, E Sonnet, N Roudaut, V Kerlan.

[P1-687] Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. C Hagen, S Hansen, C Hagen, M Andersen.

[P1-718] Incidental GHRH-producing GHoma as screened by cavernous sinus sampling in a large series of pituitary tumors. H Katkami, S Yamada, S Hashida, A Matsuno.

[P1-673] Clinical and hormonal outcome following surgery for non functioning pituitary adenomas (NFA): experience from a single Australian center. C Caputo, P McNeill, KW Ng, J Yang, W Inder.

- [P2-113] Everolimus blocks IGF-1 effects on cell viability of human non functioning pituitary adenomas in vitro independently of VEGF. MC Zatelli, M Minoia, C Filieri, F Tagliati, M Buratto, D Casini, et al.
- [P2-114] Anacardic acid induced secretory pituitary adenoma cell apoptosis by down regulation of surviving. S Sukumari Ramesh, N Singh, KM Dhandapani, J Vender.
- [P2-116] Epigenetic enzymes are upregulated in pituitary adenomas. D Tang, S Xu, R Fang, V Nose, R Carroll, Y Shi, et al.
- [P1-718] Incidental GHRH-producing GHoma as screened by cavernous sinus sampling in a large series of pituitary tumors. H Kakami, S Yamada, S Hashida, A Matsuno.
- [P2-119] Signaling pathway in pituitary tumorigenesis: evidence for interaction between iASPP and NFkappaB p65 subunit. EM Pinto, X Lu, NRC Musolino, IC Soares, A Wakamatsu, VAS Cescato, et al.
- [P2-149] SDF1 and CXCR4 expression in pituitary: role in the proliferation of human pituitary adenoma cells. F Barbieri, F Minuto, D Ferone, T Florio.
- [P2-150] Erk1/2 inhibition suppresses cell growth and enhances bromocriptine's inhibitory effect on pituitary tumor cells. S Chen, M Bangaru, J Woodliff, S Kansra.
- [P2-151] OTX and EMX genes in pituitary gland development and function. AH Mortensen, ML Brinkmeier, SW Davis, F Castinetti, MA Potok, SA Camper.
- [P2-152] Wnt-4 and Wnt-10a induction during estrogen-stimulated lactotroph proliferation. AA Giles, F Madec, S Friedrichsen, K Featherstone, T Chambers, J Resch, et al.
- [P2-154] The role of the forkhead transcription factor, during pituitary development. EM Patterson, DO Jung, BS Ellsworth.
- [P2-156] Expression of Foxd1 in the pituitary during embryonic development. SA Owusu, DO Jung, BS Ellsworth.
- [P2-584] GHRP-2 can stimulate TSH secretion from TSH secreting pituitary adenoma. S Sakihara, K Kageyama, S Takayasu, T Suda.
- [P2-625] Circadian levels of osteoprotegerin-RANKL tandem and bone markers before and after surgery in adult Cushing syndrome. B Estour, N Germain Zito, Y Khalfallah, B Galusca.
- [P2-628] Salivary cortisol in the outcome of Cushing's syndrome. EM Cardoso, AL Arregger, O Tumilasci, LN Contreras.
- [P2-691] Recurrence of Cushing's disease after a bilateral adrenalectomy. MM Szuszkiewicz, MJ McPhaul.
- [P3-570] Frequent phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene mutations in patients with Carney Complex (CNC) due to PRKAR1A mutations and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): A digenic disorder? R Libe, A Horvath, A Fratticci, D Vezzosi, M Guillaud-Bataille, L Groussin, et al.
- [P3-577] A novel therapeutic agent for Cushing's disease: curcumin (Diferyloylmethone) inhibits proliferation and ACTH secretion in AtT20 cells. MLY Bangaru, J Woodliff, S Chen, H Raff, S Kansra.
- [P3-628] Posterior pituitary function in patients carrying structural hypothalamic-pituitary abnormalities. A Secco, F Napoli, N Di Iorgi, A Calcagno, E Calandra, C Frassinetti, et al.
- [P3-662] A unique case of Cushing's disease, cured by bilateral adrenalectomy and autotransplantation of adrenal gland. BR Shastri, SN Levine, NM Kaplan, I Muslow.
- [P3-663] False positive test for Cushing's syndrome: increased urinary cortisol due to topical steroid use. LA Fraser, SHM Van Uum.
- [P3-664] Silent corticotroph adenoma (SCA), bioinactive ACTH and acute extensive necrosis in an elderly male diabetic patient. S Gupta, JS Kerr, P Jayaramaiah, R Khardori.
- [P3-665] Adrenal incidentaloma masquerading as a glucocorticoid producing tumor in a patient with urosepsis and Cushing's disease. DD Clarke, PW Clyde, KMM Shakir.
- [P3-666] Severe osteoporosis with vertebral fractures as presenting symptoms of Cushing's disease. KN Jacob, B Cohan.
- [P3-667] Monitoring for Nelson's syndrome. ECI Hatfield, A Ghaffar, NM Martin, A Mehta, N Mendoza, F Roncaroli, et al.
- [P3-673] A phase II exploratory study of BIM23A760 in acromegalic patients: preliminary results of safety and efficacy after a single-dose administration. C Lesage, C Seymour, V Urbanavicius, A Beckers, G Kazanavicius, A Colao.
- [P1-675] Treatment outcomes of pituitary tumors at the University of Santo Tomas Hospital: 2004-2008. JS Fonte, EC Cunanan, BJ Matawaran, LB Mercado-Asis.
- [P3-708] Pituitary adenoma in children and adolescents. P Katavetin, P Cheunsuchon, M Misra, B Swearingen, ET Hedley-Whyte, LL Levitsky.
- [P3-715] Macroprolactinoma associated with aggressive Cushing's disease in a 12 year old child. CJ Peters, A Spada, M Korbonits, A White, MP Powell, MT Dattani.