

Desaparición tumoral tras tratamiento médico primario en la acromegalia

TUMORAL DISAPPEARANCE AFTER PRIMARY MEDICAL TREATMENT IN ACROMEGALY

Acromegaly is an insidious and uncommon disorder caused by chronic growth hormone hypersecretion. Transsphenoidal surgery is the treatment of choice in most patients with acromegaly. However, primary medical treatment with somatostatin analogs can be offered to patients with macroadenomas that cannot be completely resected and do not cause compression symptoms. Several studies have shown that primary medical therapy with somatostatin analogs controls growth hormone and insulin-like growth factor-I levels and decreases tumor volume in a significant percentage of patients. We report the case of a patient with acromegaly who received primary medical treatment with a somatostatin analog without response. The treatment was changed to lanreotide autogel, producing disappearance of the pituitary adenoma.

Key words: Acromegaly. Somatostatin analogs. Tumoral disappearance.

JOSÉ ANTONIO CASTRO PIÑEIRO^a,
MARÍA LUISA ISIDRO SAN JUAN^a, MANUEL PENÍN^a,
DANIEL GULÍAS SOIDÁN^b, ROSA NEMIÑA^c
Y FERNANDO CORDIDO^{a,c,d}

^a*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.*

^b*Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.*

^c*Unidad de Investigación. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.*

^d*Departamento de Medicina. Universidade Da Coruña. A Coruña. España.*

La acromegalia es una enfermedad de evolución insidiosa y poco común, causada por la hipersecreción crónica de somatotropina (GH).

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con acromegalia. Sin embargo, el tratamiento médico primario con análogos de la somatostatina puede ser una opción en pacientes con macroadenomas que no se puede resear completamente y no causan síntomas compresivos. Así, varios estudios han mostrado que el tratamiento primario con análogos de la somatostatina controla las concentraciones de GH y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) I y reduce el tamaño tumoral en un porcentaje de pacientes significativo.

Presentamos a un paciente con acromegalia tratado de forma primaria medicamente; inicialmente no responde a un análogo de la somatostatina, pero después prácticamente desaparece el adenoma hipofisario con lanreotida autogel.

Palabras clave: Acromegalia. Análogos de la somatostatina. Desaparición tumoral.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad crónica que produce desfiguración corporal, complicaciones cardíacas, respiratorias y metabólicas y un incremento de la morbimortalidad^{1,2}. Si el trastorno ocurre antes del cierre epifisario, conduce a gigantismo. Más del 95% de los casos de acromegalia se deben a hipersecreción de somatotropina (GH) por un adenoma hipofisario y la mayoría de las veces se trata de un macroadenoma³.

Existen varias opciones para el tratamiento de la acromegalia: cirugía transesfenoidal, radioterapia y tratamiento farmacológico. Desafortunadamente, un importante porcentaje de pacientes re-

Correspondencia: Dr. F. Cordido.
Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: fernando_cordido@canalejo.org

Manuscrito recibido el 26-1-2007 y aceptado para su publicación el 23-4-2007.

TABLA 1. Evolución de las concentraciones de IGF-I y somatotropina (GH) con las distintas pautas de tratamiento recibidas por el paciente

	Octreotida LAR 20 mg	Octreotida LAR 30 mg	Lanreotida autogel 90 mg	Lanreotida autogel 120 mg
IGF-I ($\mu\text{g/l}$)	670	506	346	200
GH tras SOG ($\mu\text{g/l}$)	18	8	3	0,4

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

quiere más de un tipo de tratamiento para curar o controlar la enfermedad⁴. Es en el campo del tratamiento médico donde se han producido los avances más importantes. En la actualidad disponemos de fármacos que inhiben la secreción de GH (los dopaminérgicos y, fundamentalmente, los análogos de somatostatina) y de un fármaco que bloquea el receptor de GH y, de este modo, inhibe su acción (pegvisomant)⁵.

Los análogos de somatostatina para el tratamiento de la acromegalia son octreotida y lanreotida. La octreotida se presenta en una formulación de acción corta y otra formulación de acción prolongada (octreotida LAR) que se administra por vía intramuscular una vez al mes en dosis de 10, 20 y 30 mg⁶. La lanreotida está disponible en dos formas de acción prolongada: lanreotida SR 30 mg, que se administra por vía intramuscular cada 10-14 días⁷, y lanreotida autogel 60, 90 y 120 mg, que se administra por vía subcutánea una vez al mes⁸. Aunque éstas son las posologías recomendadas, se debe individualizar los regímenes de tratamiento para aumentar su cumplimiento y evitar los efectos de sobredosis⁹.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 49 años, remitido del servicio de medicina interna para valoración de posible acromegalia ante un fenotipo típico y una lesión hipofisaria en resonancia magnética (RM) cerebral. Entre sus antecedentes personales destacan diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con dieta y que se le había intervenido de vasectomía.

En la RM se objetivó una lesión de 2 cm intraselar y supraselar que invadía seno cavernoso derecho sin compromiso del quiasma.

Se solicitó un estudio hormonal basal completo, GH sérica tras sobrecarga de glucosa y campimetría. Los resultados del estudio hormonal fueron: tiroxina libre, 1,2 ng/dl (valor normal [VN], 0,8-1,8 ng/dl); prolactina, 10 ng/dl (VN, 3-20 ng/dl); cortisol basal matutino, 15 $\mu\text{g/dl}$ (VN, 5-18 $\mu\text{g/dl}$); testosterona libre, 8,5 pg/ml (VN, 10-25 pg/ml); lutropina [LH], 7 mU/ml (VN, 2-11 mU/ml); factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-I, 723 $\mu\text{g/l}$ (VN para edad y sexo, 71-290 $\mu\text{g/l}$) y un valor nadir de GH tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 23,6 $\mu\text{g/l}$. El estudio campimétrico fue normal. Con el diagnóstico de acromegalia por macroadenoma hipofisario e hipogonadismo secundario, y ante la escasa probabilidad de control con cirugía y rechazo del paciente a operarse, se inició tratamiento con análogos de la somatostatina, concretamente con octreotida LAR, 20 mg cada 4 semanas, y testosterona en parches no escrotales. Tras 6 meses de tratamiento y ante la falta de control bioquímico, se aumentó la dosis de octreotida LAR a 30 mg cada 4 semanas; se solicitó una nueva RM y concentraciones

de GH e IGF-I tras 6 meses de tratamiento. En la RM no se apreciaron cambios en el tamaño de la lesión, y ante el mal control de la enfermedad, se cambió la octreotida LAR por lanreotida autogel, 90 mg cada 4 semanas. A los 6 meses de su inicio disminuyeron las concentraciones de IGF-I y GH y en la RM se apreció disminución del tamaño tumoral. Ante la falta de control, se aumentó la dosis de lanreotida autogel a 120 mg cada 4 semanas; se controló las concentraciones de IGF-I (200 $\mu\text{g/l}$) y GH (0,4 $\mu\text{g/l}$) tras SOG a los 6 meses de tratamiento. La evolución de los valores de GH e IGF-I se exponen en la tabla 1.

En una nueva RM de control tras 24 meses de tratamiento con lanreotida, se comprobó la práctica desaparición radiológica del tumor y silla turca parcialmente vacía con resto glandular en el suelo selar (fig. 1).

La función del eje hipofiso-hipotálamo-gonadal no se recuperó en ningún momento, y el paciente continúa actualmente con parches de testosterona (con concentraciones plasmáticas de dicha hormona dentro de los valores normales).

DISCUSIÓN

En el caso clínico que presentamos interesaría resaltar dos aspectos: la buena respuesta al tratamiento médico primario, en la que destacan la extraordinaria reducción del tamaño tumoral y la falta de respuesta a un análogo de la somatostatina, con respuesta a otro.

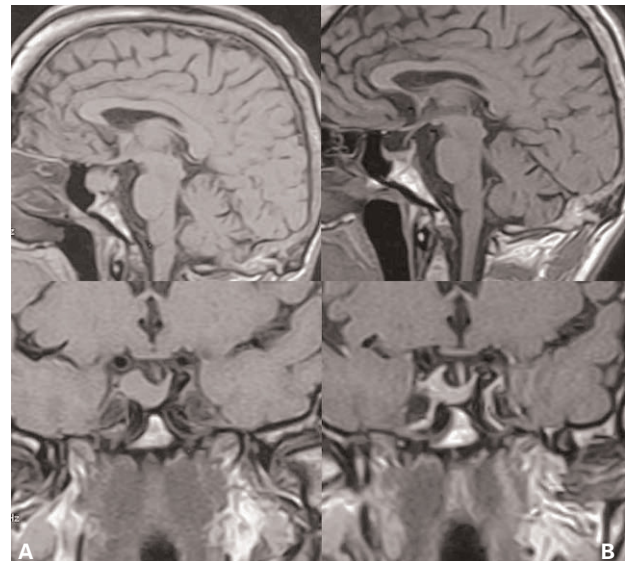


Fig. 1. Cortes sagital (arriba) y coronal (abajo) antes (A) y después (B) del tratamiento con lanreotida. Se observa la práctica desaparición del tumor tras el tratamiento.

A pesar de que la cirugía transesfenoidal continúa siendo el tratamiento de elección en muchos pacientes con acromegalia, en casos en que la cirugía está contraindicada, que presentan grandes tumores con poca probabilidad de curación quirúrgica y sin clínica compresiva o que no quieren operarse, pueden ser candidatos a tratamiento primario farmacológico y en concreto a análogos de la somatostatina^{4,10,11}.

Hay varios estudios que comparan la eficacia de la octreotida LAR y la lanreotida SR. En la mayoría de ellos la eficacia es ligeramente superior para octreotida, aunque el diseño secuencial de varios de ellos (en los que el tratamiento con lanreotida precedía a la administración de octreotida) o la preselección (mediante evaluación de la respuesta a octreotida subcutánea) de los pacientes tratados con octreotida podría haber sesgado los resultados a favor de este último compuesto^{12,13}. En una revisión de pacientes tratados con análogos de somatostatina como tratamiento adyuvante tras cirugía y/o radioterapia, la supresión de GH ocurrió en el 56% de los casos tratados con octreotida LAR y en el 49% de los tratados con lanreotida SR¹⁴. En otro metaanálisis reciente llevado a cabo por el mismo autor, Freda et al¹⁵ han encontrado una mayor eficacia en el control de la acromegalia con octreotida LAR que con lanreotida SR. Cuando se ha comparado octreotida LAR y lanreotida autogel, se ha obtenido resultados similares¹⁶. La reducción del tamaño tumoral es un efecto demostrado del tratamiento con análogos de la somatostatina^{17,18}. En una revisión reciente se describe reducción del tamaño del tumor en el 42% de los pacientes, que es especialmente frecuente y notable en los casos tratados primariamente con dichos fármacos, en comparación con los tratados inicialmente con cirugía y/o radioterapia¹⁸. Hay escasa información sobre los efectos de lanreotida autogel en el tamaño tumoral por la ausencia de estudios a este respecto. Tampoco podemos descartar que la prolongación del tratamiento farmacológico, y no sólo el cambio del tipo de fármaco, haya condicionado la respuesta observada al tratamiento con lanreotida.

Numerosos trabajos han investigado qué factores podrían predecir o estarían relacionados con la reducción del tamaño tumoral¹⁸⁻²³. En un estudio reciente de pacientes tratados primariamente con análogos de la somatostatina (octreotida LAR o lanreotida SR), Colao et al²² no encontraron relación con el tamaño tumoral o la dosis de fármaco administrada, y el mejor predictor de reducción tumoral fueron las concentraciones de IGF-I postoperatorias. Cozzi et al²³ evaluaron la eficacia del tratamiento primario con octreotida LAR en el control de la actividad de la enfermedad y reducción del tamaño tumoral en un grupo de pacientes, la mayoría con macroadenomas hipofisarios. De los 67 pacientes estudiados, se observó reducción del tamaño en el 82% de los casos, y llegó a desaparecer en 3. Esta posibilidad ya había sido descrita por Resmini et al²⁴ en un paciente. Asimismo, la reducción del tamaño tumoral fue mayor en los pacientes que alcanzaron control bioquímico

de la enfermedad, aunque el tumor también disminuyó en los que no se alcanzó el control, lo que señala que distintos mecanismos moleculares pueden estar implicados en la inhibición de la secreción de GH y la reducción del tamaño tumoral¹⁶.

Como conclusiones finales nos interesaría recalcar que en un grupo seleccionado de pacientes el tratamiento médico primario puede emplearse como primera opción para el control de la enfermedad y que, al control bioquímico y la mejoría de los síntomas, debemos añadir la reducción del tamaño tumoral como efecto beneficioso del tratamiento. Por último, hay que destacar que, ante la falta de control con uno de los análogos, se puede probar con otro, ya que la falta de respuesta a uno no implica falta de respuesta al otro.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558-73.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombarda G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102-52.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:565-83.
- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4054-8.
- Muller AF, Van der Lely AJ. Pharmacological therapy for acromegaly. *Drugs*. 2004;64:1817-38.
- Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC. Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin LAR) is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3267-72.
- Díez JJ. Lanreotida SR: una nueva opción en el tratamiento de la acromegalia. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:257-69.
- Caron P, Beckers A, Cullen DR, Foth MI, Futt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:99-104.
- Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besset GM, Monson JP, Grossman AB. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clin Endocrinol*. 2000;53:719-24.
- Shepard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol*. 2003;58:387-99.
- Isidro ML, Castro JA, Penín M, Armenta J, Córdido F. Resultados del tratamiento de la acromegalia en un hospital terciario. ¿Es siempre la cirugía el tratamiento de elección? *Endocrinol Nutr*. 2007;54:145-50.
- Cozzi R, Dallabonzana D, Attanasio R, Barausse M, Oppizzi G. A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:267-71.
- Kendall-Taylor P, Miller M, Gebbie J, Turner S, Al-Maskari M. Long-acting octreotide LAR compared with lanreotide SR in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2000;3:61-5.
- Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3013-8.
- Freda PU, Katznelson L, Van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4465-73.
- Van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR, Ballienz BE, Froehlich M, Smitt JW, et al. Octreotide long-acting repeatable and lan-

- reotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:489-95.
17. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bohnert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4405-10.
 18. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1856-63.
 19. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux P-M, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4554-63.
 20. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Borerlin V, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 2779-86.
 21. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, et al. Four-year treatment with octreotide-LAR in 110 acromegalic patients: the predictive value of short-term results by ROC analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 3090-8.
 22. Colao A, Piovonello R, Auriemma R, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogues in acromegaly. A prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2112-8.
 23. Cozzi R, Montini M, Attanasio A, Albizi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with Octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1397-403.
 24. Resmini E, Murialdo G, Giusti M, Boschetti M, Minuto F, Ferone D. Pituitary tumor disappearance in a patient with newly diagnosed acromegaly primarily treated with octreotide LAR. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:166-9.