

Aportación de la tomografía por emisión de positrones al diagnóstico de un caso de acromegalia

CONTRIBUTION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY TO THE DIAGNOSIS OF A CASE OF ACROMEGALY

JUAN CARLOS FERRER GARCÍA^a, CARLOS SÁNCHEZ JUAN^a
 Y AGUSTÍN HERRERA BALLESTER^b

Diagnosis of acromegaly is based on biochemical tests demonstrating increased growth hormone (GH) secretion. More than 95% of patients with acromegaly harbor a GH-secreting pituitary adenoma. The technique of choice in the diagnosis of an adenoma is magnetic resonance imaging (MRI). The use of new techniques such as ¹¹¹In-octreotide scintigraphy (OctreoScan) and positron emission tomography (PET) can provide additional information in some cases. We report the case of a woman with acromegaly. The results of several MRI scans and OctreoScan were normal and other diagnostic possibilities were ruled out. The pituitary origin of the increased GH secretion was identified by PET. In acromegaly, the absence of MRI findings and identification of location by means of PET are exceptional.

^aUnidad de Diabetes y Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España.

^bServicio de Medicina Interna. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España.

El diagnóstico de acromegalia está basado en pruebas bioquímicas que muestran un aumento de secreción de somatotropina (GH). Más del 95% de los pacientes con acromegalia presentan un adenoma hipofisario productor de GH. La técnica de imagen de elección en el diagnóstico del adenoma es la resonancia magnética (RM). La utilización de nuevas técnicas, como la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreotida (OctreoScan) y la tomografía por emisión de positrones (PET), puede aportar información adicional en algunos casos. Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de acromegalia. Varias RM y el OctreoScan fueron normales y otras posibilidades diagnósticas fueron descartadas. La PET localizó el origen hipofisario de la hipersecreción de GH. En la acromegalia, la ausencia de hallazgos en la RM y el diagnóstico de localización por medio de PET son excepcionales.

Key words: Acromegaly. Growth hormone. Positron emission tomography. Magnetic resonance imaging.

Palabras clave: Acromegalia. Somatotropina. Tomografía por emisión de positrones. Resonancia magnética.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad producida por la secreción crónica e inapropiada de somatotropina (GH) que se inicia después del cierre de los cartílagos. Su incidencia es de 3 a 4 nuevos casos por millón de habitantes y año, y su prevalencia es de 40 a 70 casos por millón. Más del 95% de los casos se deben a hipersecreción de GH por un adenoma hipofisario. La enfermedad afecta a múltiples órganos y sistemas, que conduce a un incremento de la morbilidad y la mortalidad, por lo que precisa de un diagnóstico y un tratamiento precoces^{1,2}.

Más del 70% de los tumores secretores de GH son macroadenomas. Los carcinomas son muy raros y sólo pueden diagnosticarse por la presencia de metástasis. La producción ectópica de GH se ha demostrado en casos aislados de procesos neoplásicos, como linfomas o tumores pancreáticos. Una producción excesiva de somatoliberina (GHRH) puede producir hiperplasia de células somatotropas de la hipófisis y acromegalia. Algunos tumores hipotalá-

Correspondencia: Dr. J.C. Ferrer García.
 Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
 Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia, España.
 Correo electrónico: ferrer_juagar@gva.es

Manuscrito recibido el 24-7-2007 y aceptado para su publicación el 5-11-2007.

micos, como gangliocitomas, o tumores periféricos neuroendocrinos pueden secretar GHRH, con la proliferación de las células somatotropas que, raramente, pueden producir un adenoma con aumento de secreción de GH e IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)³.

El diagnóstico bioquímico de acromegalia se realiza con la demostración de la no frenación de la GH tras una sobrecarga oral de glucosa y la medición de IGF-1. Para el diagnóstico por la imagen, como suele ser habitual en la afección hipofisaria, la resonancia magnética (RM) es la prueba más utilizada. La tomografía computarizada (TC) ha dejado de emplearse. Otras pruebas, como la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreotida (OctreoScan) y la tomografía por emisión de positrones (PET), pueden dar información sobre la funcionalidad del tumor o diferenciar los adenomas de otros procesos hipofisarios, como quistes, fibrosis, necrosis o sangrado⁴.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de acromegalia sin adenoma visible en sucesivas RM, así como en la gammagrafía, cuya localización hipofisaria se estableció por PET.

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años, remitida desde el servicio de reumatología por sospecha diagnóstica de acromegalia, que presentaba artrosis severa, divertículos colónicos, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hacía 2 años e hipertensión arterial desde los 31 años. En la anamnesis dirigida refería incremento de la talla de zapato en dos números y engrosamiento de los dedos de las manos que le impedía colocarse los anillos. A la exploración física destacaba una macroglosia, la nariz y el arco supraciliar agrandados y los dedos gruesos. En el estudio analítico el hemograma fue normal y en la

bioquímica destacaba: glucemia basal, 129 mg/dl; glucohemoglobina (HbA_{1c}), 5% (valor normal [VN], 3,5-5,5 para nuestro laboratorio); colesterol total, 255 mg/dl; colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), 160 mg/dl; colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), 56 mg/dl, y triglicéridos, 195 mg/dl. Se solicitó un estudio hormonal basal que mostró: tirotropina (TSH), 2,26 (VN, 0,47-4,2) μ U/ml; tiroxina libre (T4L), 1,18 (VN, 0,93-1,7) ng/dl; cortisol basal, 20,8 (VN, 6-28) μ g/dl; corticotropina (ACTH), 7 (VN, 9-40) pg/ml; folitropina (FSH), 58,2 (VN, 25-134) mU/ml; lutropina (LH), 16,9 (VN, > 25) mU/ml; prolactina, 26 (VN, 6-30) ng/ml; GH, 11,7 (VN, < 5,5) ng/ml, e IGF-1, 1.140 (VN para edad y sexo, 78-258) ng/ml. La sobrecarga oral con 75 g de glucosa demostró ausencia de frenación para GH con un valor nadir de GH de 13,8 ng/ml. Se solicitó RM hipofisaria que fue informada como normal, sin lesiones en la glándula. Una TC toracoabdominal negativa para proceso tumoral y una GHRH normal (12; VN: 10-60 pg/ml) parecían descartar un origen ectópico. Se solicitó gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreotida que no mostró captación. Una PET con estudio cerebral y de cuerpo entero tras administrar 12,6 mCi de ¹⁸fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG) mostró un foco hipermetabólico (SUV — *standardized uptake value*—, máximo 6,7 g/ml) hipofisario (fig. 1). La paciente inició tratamiento con octeotrida a dosis creciente hasta 30 mg cada 21 días, sin conseguir controlar la enfermedad (IGF-1, 560 ng/ml), por lo que se pasó a pegvisomant 20 mg/día, con lo que se normalizaron las concentraciones de IGF-1. Durante los 3 años posteriores al diagnóstico se solicitaron 3 sucesivas RM hipofisarias que nuevamente fueron informadas como normales.

DISCUSIÓN

La RM es la técnica de elección para detectar y caracterizar adenomas hipofisarios. Con ella se puede diferenciar tumores incluso de 2 mm de diámetro. Además, es una técnica muy útil para evaluar las estructuras vecinas de la glándula, como la compresión quiasmática, la invasión del seno cavernoso y la extensión del crecimiento selar⁵. Aunque el origen más frecuente de la acromegalia es un macroadenoma hipofisario (el 75% de los casos), se ha descrito la coexistencia de acromegalia y silla turca vacía, donde el tumor puede adoptar una forma laminar en el fondo de la silla turca. Cuando la RM hipofisaria es normal, hay que pensar en un origen extrahipofisario, habitualmente por un tumor productor de GHRH que es la causa del 0,5% de las acromegalias. Entonces debe realizarse la determinación de GHRH y una TC toracoabdominal⁶.

La gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreotida puede ser útil para demostrar la captación del análogo de somatostatina por el adenoma, si bien no suele recomendarse en el manejo de la acromegalia dado que aporta poca información adicional a la obtenida mediante RM⁷. Aunque una captación de mayor intensidad se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento, la aplicación práctica de la información obtenida es limitada⁸.

La PET ofrece una imagen anatómica y funcional del adenoma y se ha utilizado en algunos estudios para evaluar los adenomas hipofisarios, especialmente

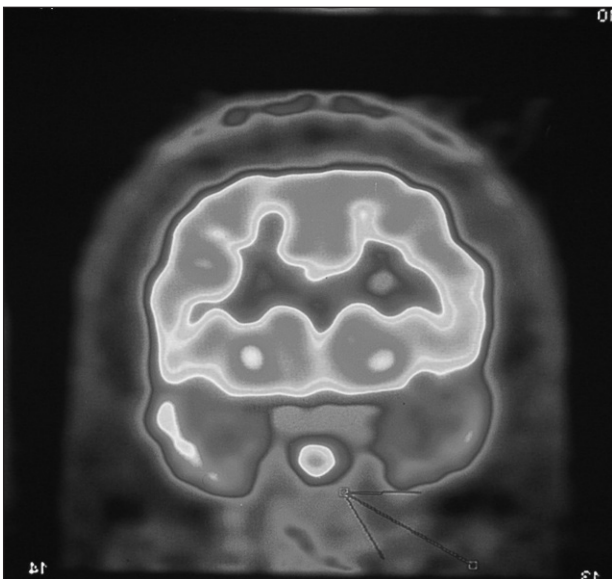


Fig. 1. Tomografía por emisión de positrones. La flecha indica la glándula hipofisaria con una hipercaptación anormal que muestra el adenoma.

antes de la cirugía, con la intención de establecer diferencias entre la hipófisis normal y el tumor⁹. No obstante, su elevado coste y la escasa información adicional en el manejo de estos tumores la han relegado a ser una exploración poco utilizada.

La PET puede utilizar distintos ligandos para detectar un adenoma hipofisario como ¹⁸F₂FDG para obtener imágenes basadas en el metabolismo de la glucosa, [¹¹C]metionina y [¹¹C]tirosina para las basadas en la síntesis proteica, y [¹¹C]deprenilo, [¹¹C]racloprida, [¹¹C]metilespiperona y [¹⁸F]fluoroetilespiperona para las imágenes basadas en la expresión de receptores. Cada ligando puede aportar información para diferenciar el tejido tumoral adenomatoso de otras lesiones, como quistes, fibrosis, necrosis, sangrado y otros tumores, como craneofaringiomas, e incluso evidenciar diferencias entre tumores a la hora de responder a tratamientos farmacológicos o monitorizar su evolución. Ninguna de estas aplicaciones, sin embargo, ha llevado a ampliar su utilización en el manejo del incidentoma hipofisario⁴.

En la acromegalia, la PET muestra un alto índice metabólico tumoral que puede verse reducido considerablemente tras instaurar tratamiento con análogos de la somatostatina, por lo que se ha propuesto como herramienta para monitorizar la eficacia del tratamiento¹⁰. Sin embargo, la existencia de marcadores bioquímicos fáciles de determinar y más económicos resta utilidad a la PET en este apartado. Teniendo en cuenta que la captación tumoral puede reducirse al utilizar los análogos de la somatostatina, se debe evitar su uso antes de realizar una PET diagnóstica, si bien no se ha formulado una recomendación concreta sobre este punto.

En nuestro caso la PET ha aclarado el diagnóstico de acromegalia de origen hipofisario, cuando la RM era normal. Esta posibilidad está poco contemplada en la literatura, probablemente por lo infrecuente de no visualizar el adenoma y por la escasa utilización de la PET en la afección hipofisaria. Sólo De Souza et al¹¹ compararon la PET con otras exploraciones radiológicas (TC y RM) en 20 casos de microadenomas funcionantes (17 pacientes con enfermedad de Cushing y 3 con acromegalias) y 20 sujetos sanos. Esos autores hallaron que la PET pudo completar la información de 5

sujetos con microadenomas en los que la RM era normal o dudosa. La eficacia de la PET en la enfermedad de Cushing no ha sido bien establecida. Se ha postulado su utilidad diagnóstica complementaria en casos dudosos o sin imagen de adenoma en la RM, cuando se precisa la cateterización de senos petrosos.

En resumen, aunque la PET tiene una eficacia limitada en la evaluación de las lesiones hipofisarias, puede ser de utilidad para distinguir adenomas de otras lesiones no tumorales. Además, como en nuestro caso, podría demostrar la lesión hipofisaria en casos de microadenomas, especialmente funcionantes, no detectados por RM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006;83:161-5.
2. Katznelson L. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2005;15 Suppl A:31-5.
3. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558-73.
4. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev*. 2004;25:568-80.
5. Villabona C, Soler J. Diagnóstico bioquímico y morfológico: criterios y algoritmo diagnóstico. *Endocrinol Nutr*. 2005;52 Supl 3:23-7.
6. Lucas T, Catalá M. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:18-21.
7. Legovini P, DeMenis E, Billeci D, Conti B, Zoli P, Conte M, et al. 111 In-pentetreotide pituitary scintigraphy and hormonal response to octreotide in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 1997;20:424-8.
8. Bombardieri E, Seregini E, Villano C, Chiti A, Bajetta E. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48:150-63.
9. Bergström M, Muhr C, Lundberg PO, Langström B. PET as a tool in the clinical evaluation of the pituitary adenomas. *J Nucl Med*. 1991;32:610-5.
10. Muhr C. Positron emission tomography in acromegaly and other pituitary adenoma patients. *Neuroendocrinology*. 2006;83:205-10.
11. De Souza B, Brunetti A, Fulham MJ, Brooks RA, DeMichele D, Cook P, et al. Pituitary microadenomas: a PET study. *Radiology*. 1990;177:39-44.