



Acromegalia

Atualização Terapêutica

Dr. Mauro A. Czepielewski

Prof. Titular

Depto Medicina Interna – PPG Endocrinologia

Faculdade de Medicina – UFRGS

Serviço de Endocrinologia - HCPA



1898

Acromegalia: Etiologia

EXCESSO DE GH: > 95%

- Adenomas Somatotróficos
 - Esporádicos
 - Familiares: MEN-1
 - McCune-Albright
 - Isolados
 - Extrapituitários
- Carcinoma Hipofisário
- GH Ectópico: Carcinoma de ilhotas pancreáticas

EXCESSO DE GHRH: < 5 %

- Hipotalâmico: Gangliocitomas
- Ectópicos: Carcinoma de Ilhotas, Ca brônquico, Carcinóides

Adenomas Somatotróficos

Classificação Ultraestrutural

Horvath e Kovacs, 1993

- ✓ **GH:** **Densamente granulados**
 Esparsamente granulados
- ✓ **GH e PRL:**
 Mamosomatrófico
 Células acidofílicas primárias
 Mistos: GH e PRL
- ✓ **Pluri-hormonais: GH, PRL, TSH**

Acromegalia

Objetivos do Tratamento

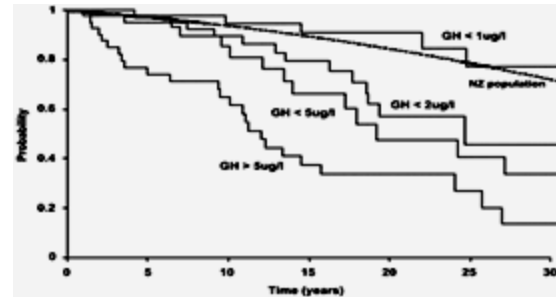
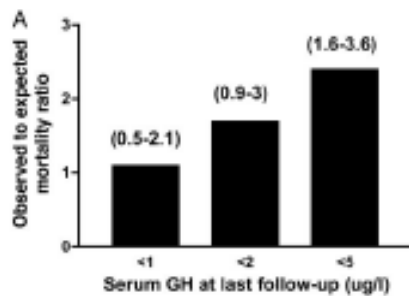
- Corrigir excesso hormonal
- Corrigir alterações neuro-anatômicas (alteração visual)
- Preservar função hipofisária
- Reduzir morbi-mortalidade
- Controlar/normalizar co-morbidades:
 - hipertensão
 - diabetes melitus
 - cardiopatía
 - artropatías
 - alterações respiratória
 - neoplasias ?

Factors influencing mortality in acromegaly

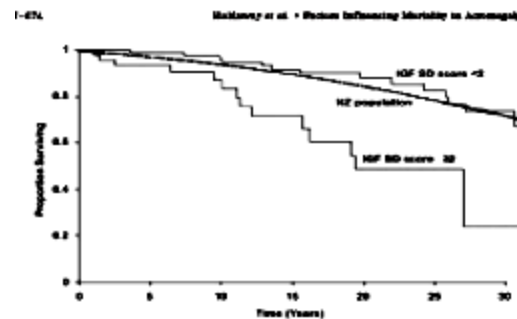
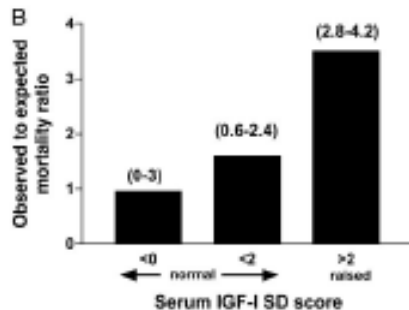
Holdaway H – JCEM 89: 667, 2004

N = 208 acompanhamento médio de 13 anos

GH



IGF-1



Outras Variáveis Independentes

- Idade
- Duração dos sintomas
- Hipertensão Arterial

Acromegalia

Recursos Terapêuticos

- **Cirurgia**
 - Transcraniana
 - **Transectenoidal**
(Endoscópica)
- **Radioterapia**
 - acelerador linear
 - **estereotáxica**
 - **gama knife**
- **Medicamentos**
 - **Agonistas dopaminérgicos**
 - **cabergolina**
 - **Análogos da somatostatina**
 - **lanreotide**
 - **octreotide**
 - **pasireotide**
 - **Antagonistas do GH**
 - **Pegvisomanto**

Acromegalia

Cirurgia Transesfenoidal

- **Vantagens**

Resolução imediata e definitiva

Pequena morbi-mortalidade

Baixo custo

Bons resultados em adenomas pequenos

- **Desvantagens**

Procedimento cirúrgico

Riscos anestésicos aumentados (respiratórios)

Resultados limitados em adenomas invasivos e volumosos

Risco de hipopituitarismo

Risco de lesões neurológicas e vasculares

Acromegalia

Tratamento Radioterápico

- **Vantagens**
 - Tratamento curativo**
 - Resposta adequada em > 70%**
 - Melhora clínica consistente**
 - Ausência de riscos cirúrgicos**
- **Desvantagens**
 - Tempo para correção hormonal**
 - Hipopituitarismo**
 - Lesões cerebrais irreversíveis**
 - Aumento de morbidade cardiovascular**
 - Tumorigênese cerebral**
 - Equipamentos de custo elevado**

Acromegalia

Tratamento Clínico: Cabergolina

- **Vantagens**

Medicação VO

Uso 1 a 2 vezes/semana

Poucos efeitos colaterais

Redução de volume tumoral

Preserva função hipofisária

**Não interfere metabolismo
da glicose**

Reverte hipogonadismo

- **Desvantagens**

Tratamento não curativo

**Resposta adequada em menos de
20% dos casos**

**Risco de efeitos colaterais graves:
valvulopatias**

Acromegalia

Tratamento Clínico: Cabergolina

- Ação relacionada a presença de receptores dopaminérgicos
- Melhores resultados com hiperprolactinemia tumoral: "PROLACTOMEGALIA"
- Pode reduzir tumor
- Possibilidade de associação com octreotide
- Necessidade de controle ecocardiográfico

Acromegalia

Tratamento Clínico: Lanreotida/Octreotida

- **Vantagens**
 - Injeção mensal**
 - Poucos efeitos colaterais**
 - Preserva função hipofisária**
 - Redução de volume tumoral**
 - Não interfere metabolismo da glicose**
- **Desvantagens**
 - Tratamento não curativo**
 - Resposta adequada: 50 a70% dos casos**
 - Custo**
 - Medicação injetável**
 - Necessidade de monitoração a longo prazo**

Acromegalia

Tratamento Clínico: Octreotide

- Ação relacionada a presença de receptores somatostatinérgicos (SSTR2; SSTR5)
- Melhor resposta:
 - GH densamente granulados
 - Hipersinal em T2 na RM
- Pode reduzir tumor
- Tratamento Secundário: após cirurgia não curativa
- Tratamento Primário: adenoma com pouca perspectiva de cura cirúrgica
- Período latência radioterapia.
- Ausência de condições clínicas para cirurgia.
- Pré-cirúrgico (melhorar resposta a cirurgia ???)
- Efeitos colaterais: colelitíase e diarreia (cólicas)

Acromegalia

Tratamento Clínico: Pegvisomanto

- **Vantagens**

Resposta adequada > 70/90%

Melhora clínica consistente

Uso em pacientes diabéticos

- **Desvantagens**

Tratamento não curativo

Custo

Medicação injetável diária

Não reduz volume tumoral

Necessidade de monitoração a longo prazo

Crescimento tumoral

Antagonista Receptor GH - Pegvisomanto

- Em pacientes IGF1 persistentemente elevado apesar de terapia máxima com outras medicações.
- Possibilidade de monoterapia ou combinação SRL.
- Altamente efetivo e melhora qualidade de vida.
- Efeitos colaterais:
 - Elevação transaminases transitória 25% casos
 - Lipohipertrofia local injeção
 - Aumento massa tumoral?

Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly.

Boguszewski CL¹, Huayllas MKP², Vilar L³, Naves LA⁴, Ribeiro-Oliveira Junior A⁵, Soares BS⁵, Czepielewski MA⁶, Abucham J⁷, Correa-Silva SR⁷, Bronstein MD⁸, Jallad RS⁸, Duarte FG⁸, Musolino NR⁹, Kasuki L¹⁰, Gadelha MR^{10,11}.

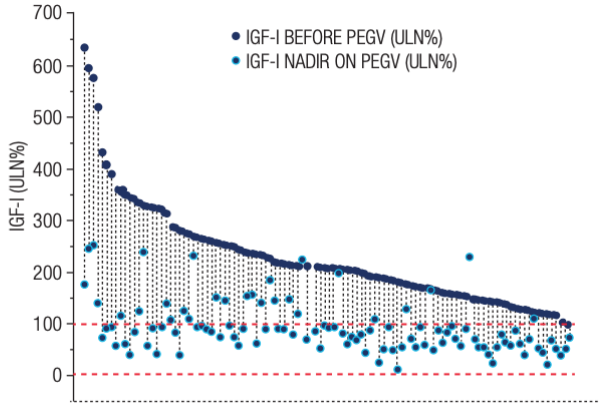


Figure 1. Individual IGF-I levels, expressed as a percentage of the age-adjusted upper limit of normal (ULN) range, before (dark blue circles) and after (light blue circles) pegvisomant (PEGV) treatment in 109 Brazilian patients with acromegaly.

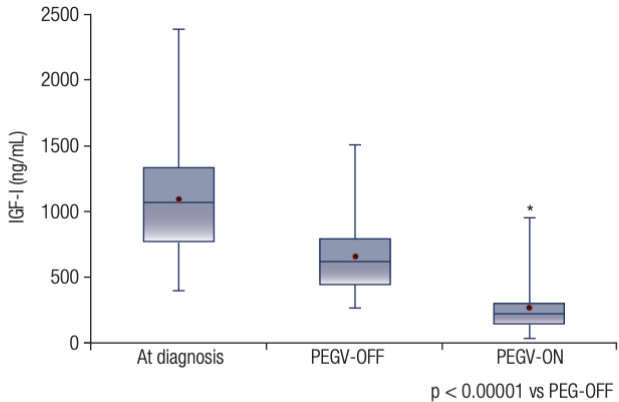


Figure 2. IGF-I levels at diagnosis, just before pegvisomant treatment (PEGV-OFF) and nadir values after pegvisomant treatment (PEGV-ON) in 109 Brazilian patients with acromegaly. Horizontal lines in the box plots represent from top to bottom: 97, 75, median, 25, and 3 percentiles, and the dots represent mean values.

Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly.

Boguszewski CL¹, Huayllas MKP², Vilar L³, Naves LA⁴, Ribeiro-Oliveira Junior A⁵, Soares BS⁵, Czepielewski MA⁶, Abucham J⁷, Correa-Silva SR⁷, Bronstein MD⁸, Jallad RS⁸, Duarte FG⁸, Musolino NR⁹, Kasuki L¹⁰, Gadelha MR^{10,11}.

Table 4. Comparison of clinical, laboratorial and radiological features between controlled (normal IGF-I levels on pegvisomant (PEGV-ON) and uncontrolled acromegaly patients

	Controlled (N = 80)	Not controlled (N = 29)	P-value
Age at diagnosis (yrs)	35 (12 – 75)	31 (12 – 82)	0.09
Female (%)	44 (55)	17 (58.6)	0.73
Tumour Remnant (%)	55 (68.7)	22 (78.6)	0.32
Previous radiotherapy (%)	26 (32.5)	11 (37.9)	0.59
Pre-Diabetes/Diabetes (%)	36 (45)	17 (58.6)	0.20
PEGV exposure (months)	41 (2 – 120)	22 (3 – 124)	0.03
GH PEGV-OFF (µg/L)	3.75 (0.71 – 101)	7.80 (1.03 – 209)	0.01
IGF-I PEGV-OFF (ng/mL)	570 (262 – 1155)	717 (279 – 1503)	< 0.001
IGF-I PEGV-OFF (ULN%)	194 (99 – 434)	241 (124 – 637)	< 0.001

PEGV-OFF: just before PEGV treatment; %ULN: % upper limit of normal.

Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly.

Boguszewski CL¹, Huayllas MKP², Vilar L³, Naves LA⁴, Ribeiro-Oliveira Junior A⁵, Soares BS⁵, Czepielewski MA⁶, Abucham J⁷, Correa-Silva SR⁷, Bronstein MD⁸, Jallad RS⁸, Duarte FG⁸, Musolino NR⁹, Kasuki L¹⁰, Gadelha MR^{10,11}.

Table 3. Safety data on pegvisomant treatment in Brazilian acromegaly patients

	Total (N = 109)	Women (N = 61)	Men (N = 48)
Tumour enlargement (%)*	5 (6.5)	5 (12.8)	0 (0)
Elevation of liver enzymes (%)	10 (9.2)	5 (8.2)	5 (10.4)
Lipohypertrophy (%)	5 (4.6)	4 (6.5)	1 (2.1)
Pain at injection site (%)	3 (2.7)	3 (4.9)	0 (0)
Headache (%)	2 (1.8)	2 (3.3)	0 (0)
Treatment discontinuation (%)#	6 (5.5)	6 (9.8)	0 (0)
Death (unrelated to therapy) (%)§	3 (2.7)	2 (3.3)	1 (2.1)

* In 77 patients with tumor remnant at beginning of treatment (39 women, 38 men).

Lipohypertrophy, pain at injection site, headache, elevation of liver enzymes, allergic reaction, pregnancy.

§ sudden death (unknown cause), stroke, severe heart failure.

Pegvisomant

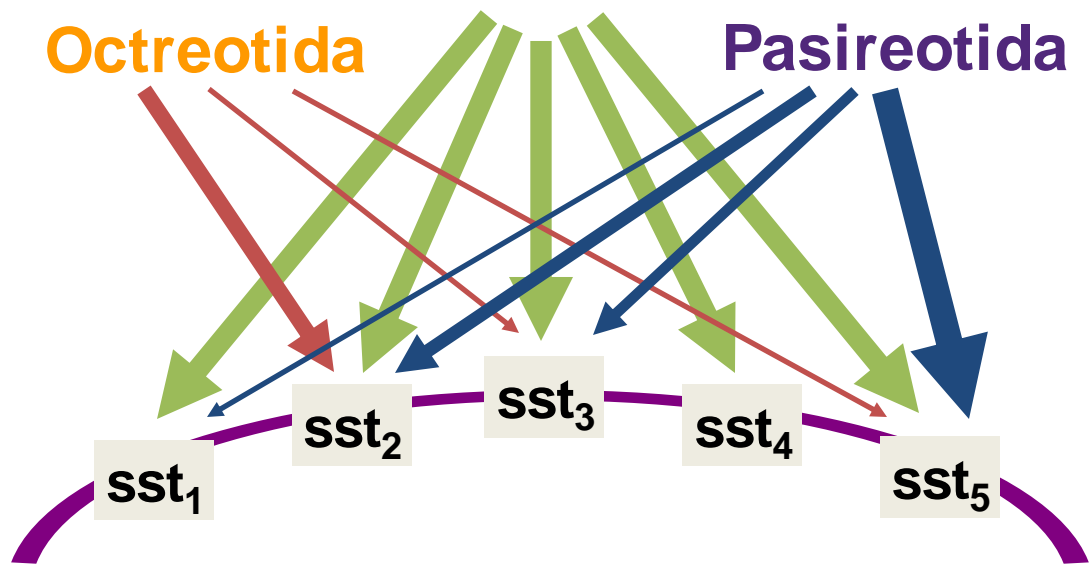
Principais Indicações na Acromegalia

Tratamento Primário:

- Melhora clínica e normalização de IGF-1 em pacientes graves sem condições cirúrgicas
 - Cardiopatia/insuficiência cardíaca severa
 - Macroglossia e Apnéia do sono
 - (artropatia severa)

Tratamento Secundário

- Associado a RTP para normalização de IGF-1 em pacientes ativos após cirurgia
- Resistentes a análogos SMS +CAB
- Recidiva da acromegalia com imagem negativa
- Recidiva com imagem positiva e não ressecável



Pasireotide-LAR em Acromegalia

- **Vantagens**
- Tratamento dirigido para o adenoma hipofisário
- Mais efetivo que análogos de primeira geração
- Efeitos mantidos a longo prazo
- Remissão clínica consistente
- Perspectiva de redução tumoral
- Uso mensal
- **Desvantagens**
- Custo elevado (R\$ 20.000,00)
- Efeitos adversos importantes
 - Hiperglicemia (75%)
 - Sintomas digestivos
 - Colelitíase
 - Bloqueio atrioventricular
- Falta de experiência a longo prazo

Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study)

Ammar Muhammad,¹ Aart J. van der Lely,¹ Patric J. D. Delhanty,¹ Alof H. G. Dallenga,² Iain K. Haitsma,² Joseph A. M. J. L. Janssen,¹ and Sebastian J. C. M. M. Neggers¹

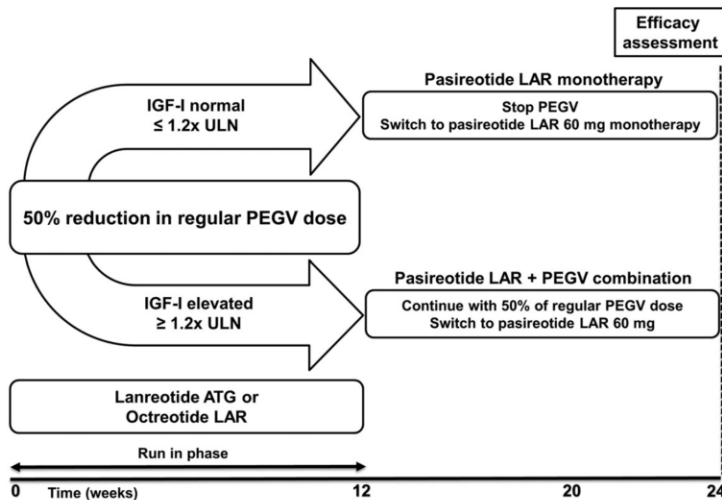
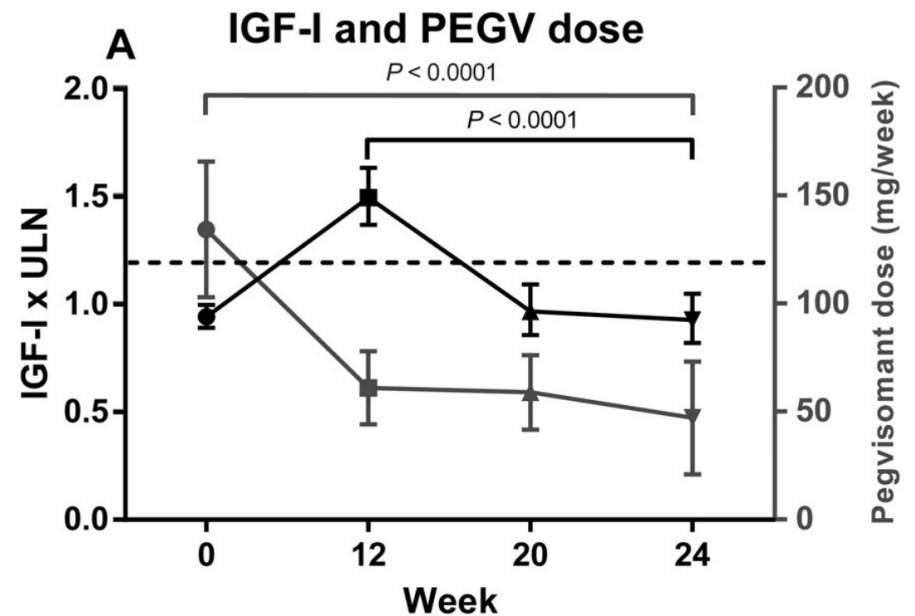
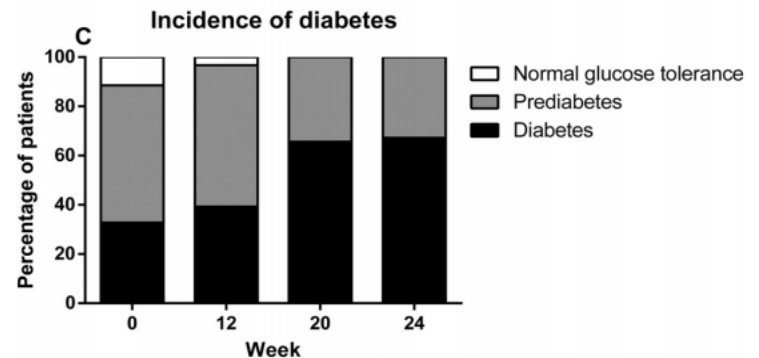
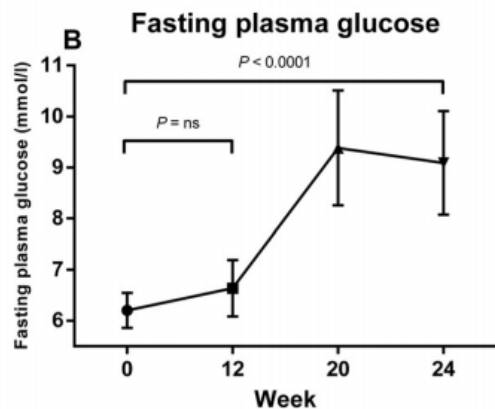
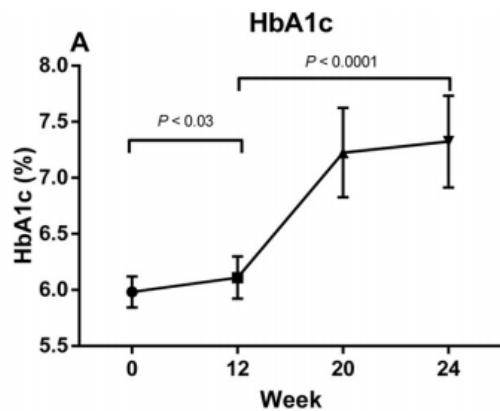


Figure 1. PAPE study design.



Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study)

Ammar Muhammad,¹ Aart J. van der Lely,¹ Patric J. D. Delhanty,¹ Alof H. G. Dallenga,² Iain K. Haitsma,² Joseph A. M. J. L. Janssen,¹ and Sebastian J. C. M. M. Neggers¹



A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes

Shlomo Melmed¹*, Marcello D. Bronstein², Philippe Chanson^{3,4}, Anne Klibanski⁵, Felipe F. Casanueva⁶, John A. H. Wass⁷, Christian J. Strasburger⁸, Anton Luger⁹, David R. Clemmons¹⁰ and Andrea Giustina¹¹

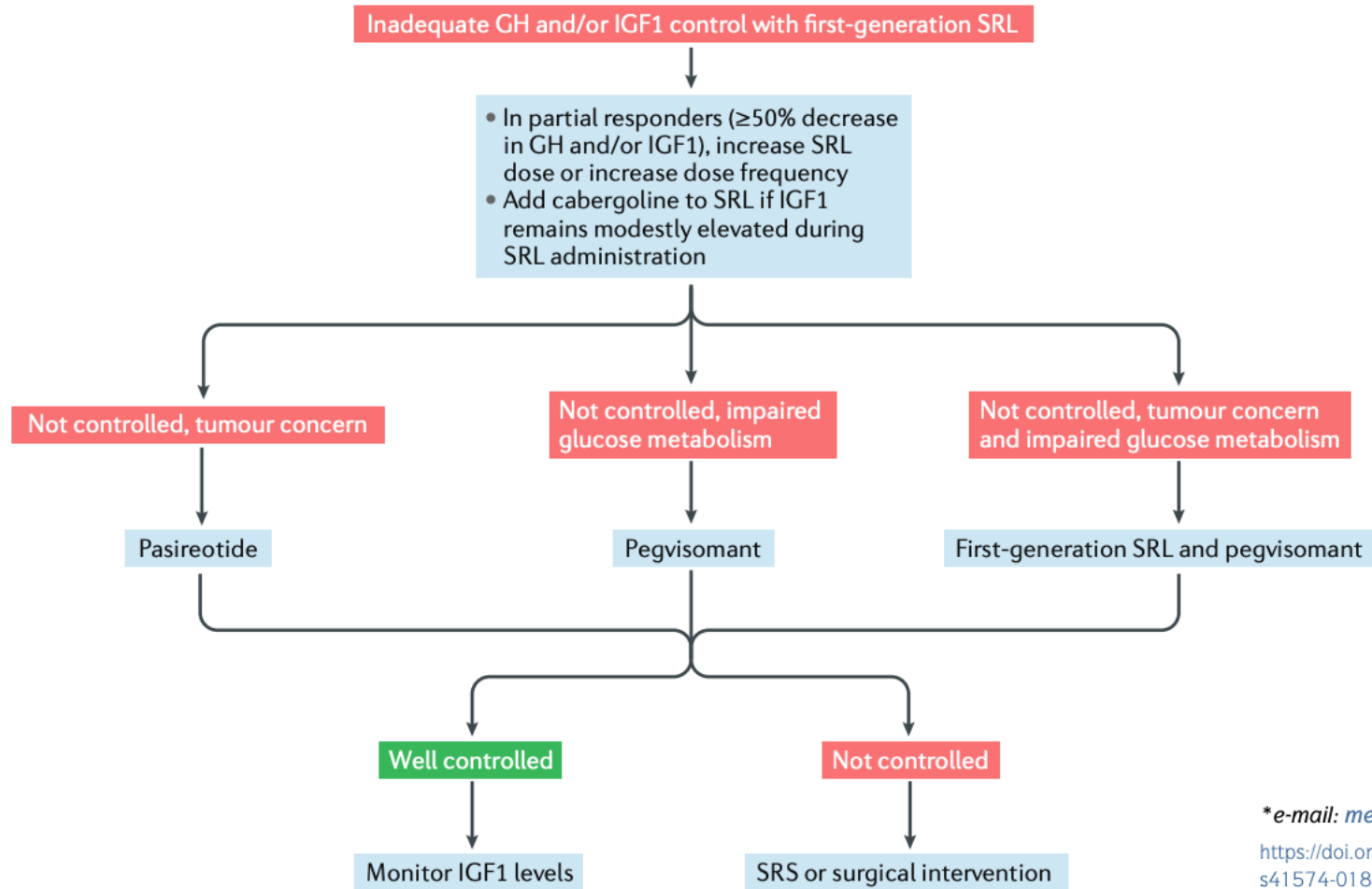
*e-mail: melmed@csmc.edu

<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>

Box 3 | Key 2018 consensus recommendations

- We recommend patients be treated at pituitary tumour centres of excellence, where possible, to receive the best and most cost-effective care.
- Surgical resection of the pituitary adenoma by an experienced neurosurgeon is recommended where possible and represents the best opportunity for cure.
- Medical therapy is recommended for patients with persistent disease despite surgical resection of the adenoma as well as patients in whom surgery is not appropriate.
- For patients with persistent disease after surgery, a first-generation long-acting somatostatin receptor ligand (SRL) is recommended as first-line therapy.
- If clinically relevant residual tumour that is unsuitable for resection is present, patients not adequately controlled on first-generation SRLs could be considered for switching to pasireotide long-acting release.
- If there is pre-existing clinically relevant impaired glucose metabolism, patients not adequately controlled on first-generation SRLs should be switched to pegvisomant.

CONSENSUS STATEMENT



*e-mail: melmed@csmc.edu
<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>

Cost-effectiveness analysis of second-line pharmacological treatment of acromegaly in Spain

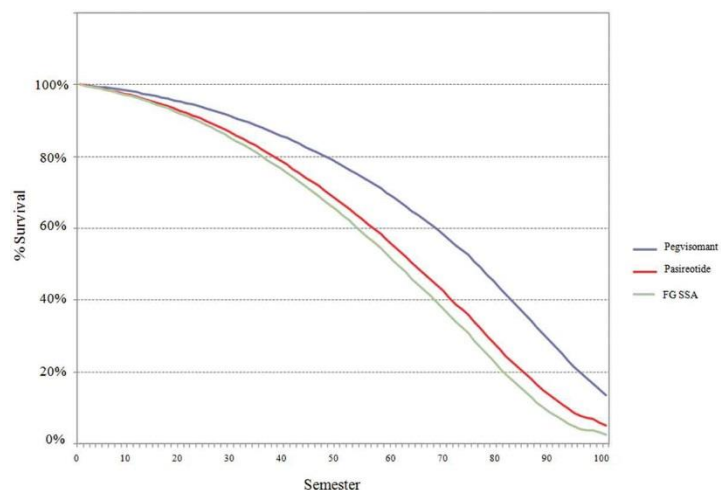
Carmen Peral, Fernando Cordido, Vicente Gimeno-Ballester, Nuria Mir, Laura Sánchez-Cenizo, Darío Rubio-Rodríguez & Carlos Rubio-Terrés

<https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1610396>

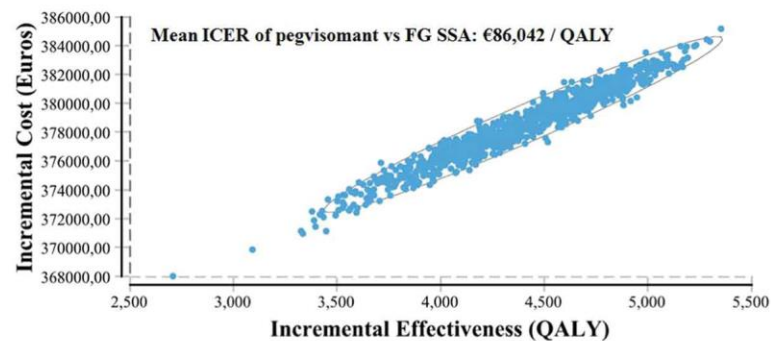
PUBLISHED ONLINE:
06 May 2019

Figure 2 of 3

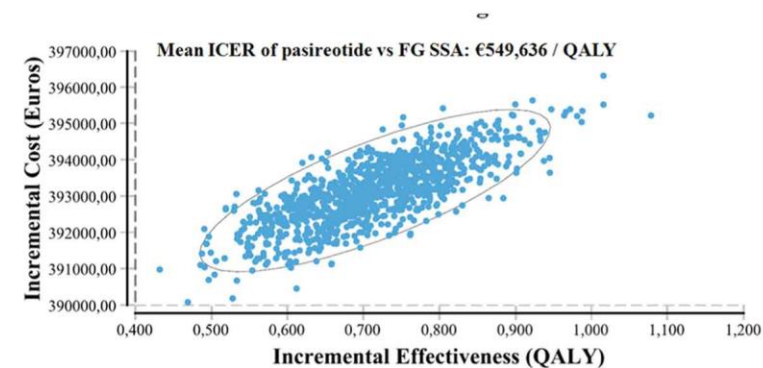
Figure 2. Survival curves for each treatment alternative. FG SSA: first-generation somatostatin analogues (octreotide, lanreotide).



a) Pegvisomant vs. FG SSA

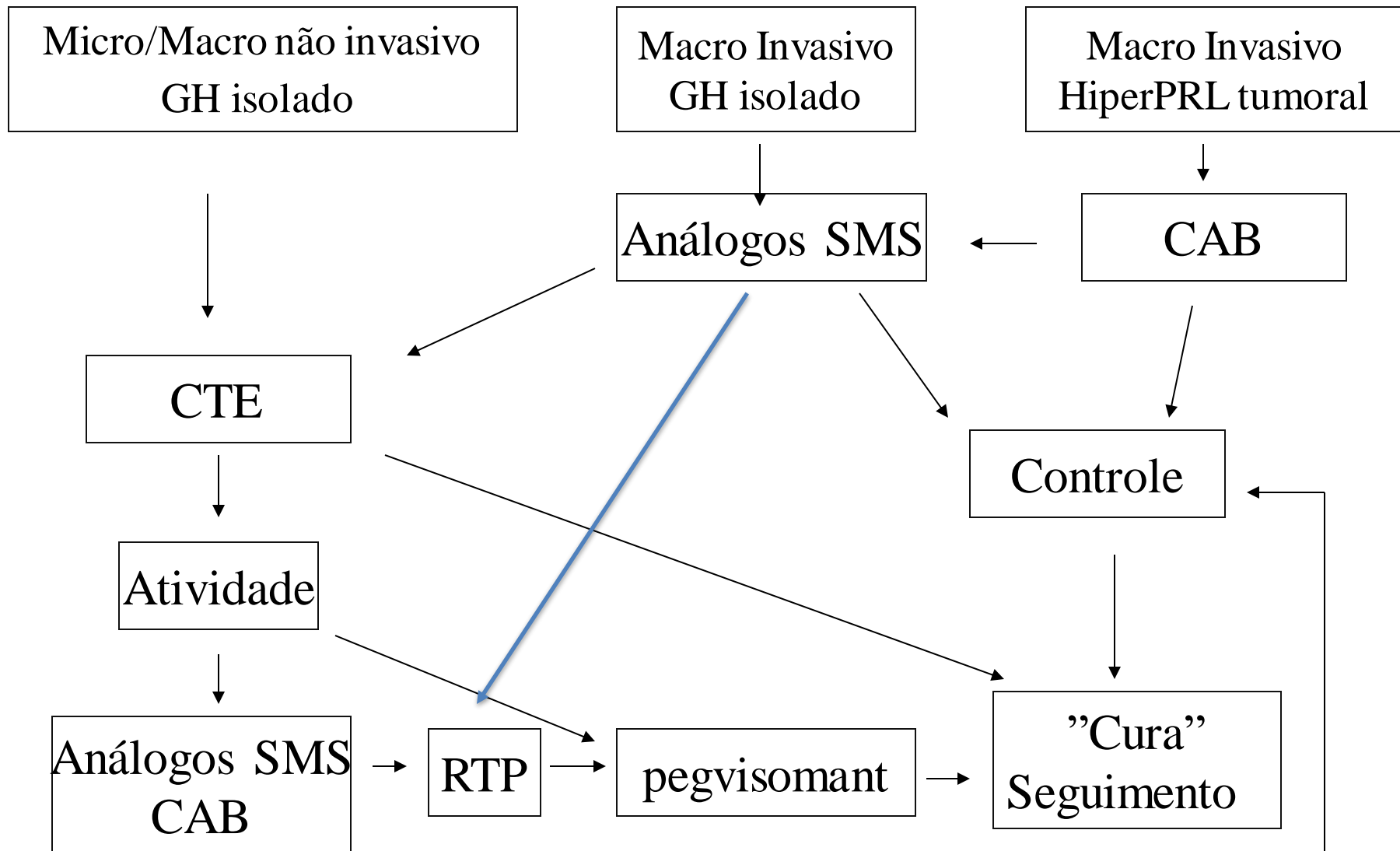


b) Pasireotide vs. FG SSA



Conclusion: The ICER of pasireotide compared to FG SSA was six times higher than the ICER of pegvisomant vs. FG SSA. Pegvisomant is a more cost-effective alternative for the treatment of acromegaly in FG SSA-resistant patients in the Spanish NHS.

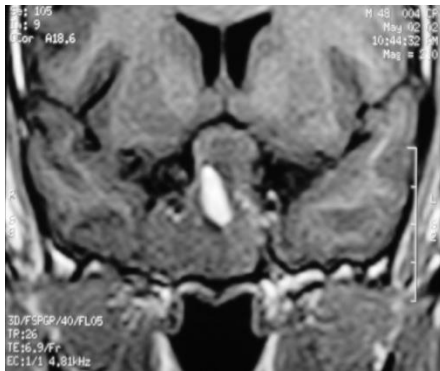
Adenoma Somatotrófico



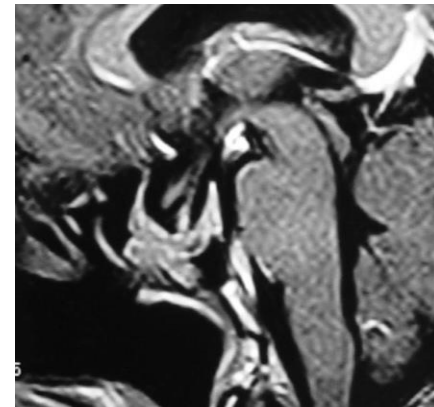
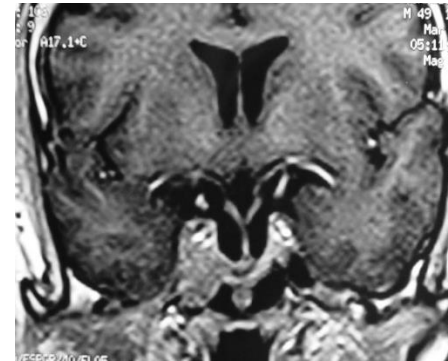
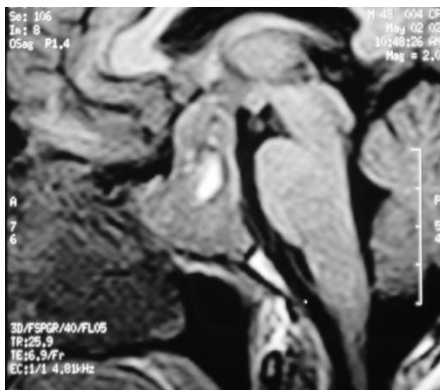
Masc, 36 anos

Impotência sexual, cefaléia: acromegalia

PRL = 2400 ng/ml / GH = 8 ng/ml / IGF-1 = 860 ng/ml



Cabergolina
1,5 mg 2X semana
PRL = 12 ng/ml
GH = 0,5 ng/ml
IGF-1 = 234 ng/ml



Masc, 56 anos

Acromegalia há 5 anos - Cirurgia transesfenoidal

GH basal 4,2 ng/ml - IGF-1 880 ng/ml

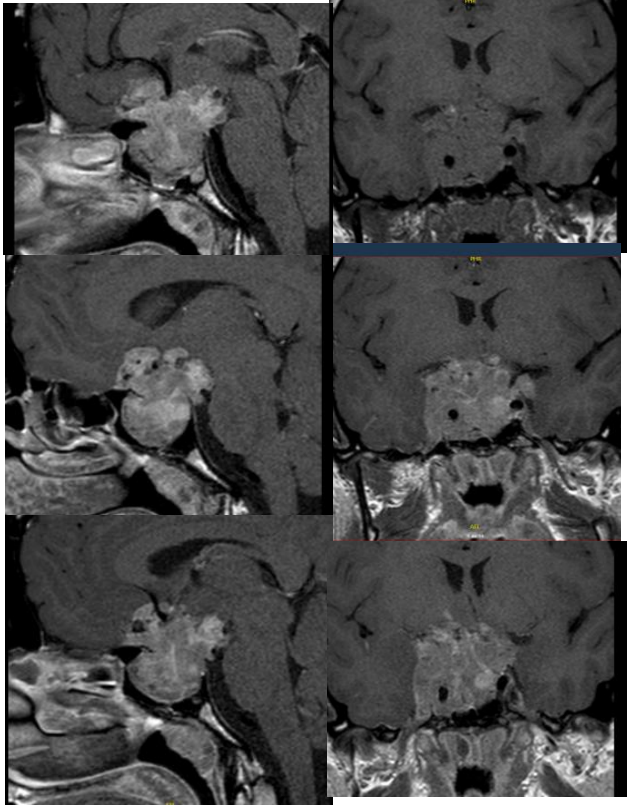
Octreotide 40 mg/28 dias + CAB 4 mg/semana

GH 3,2 ng/ml – IGF-1 680 ng/ml

HAS não controlada + obesidade + artropatia +
dislipidemia + DM



Pegvisomant 20 mg/dia = IGF-1 330 ng/ml



19 anos, feminina

AR infantil

Tratamento: metrotexate,
sulfasalazina, etanecept

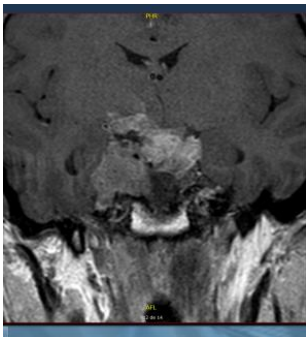
Artrodese C1-C2

Hiperhidrose: cir torácica: observar

Amenorréia: gineco: "central"

Pele "mole": genética: sem síndrome

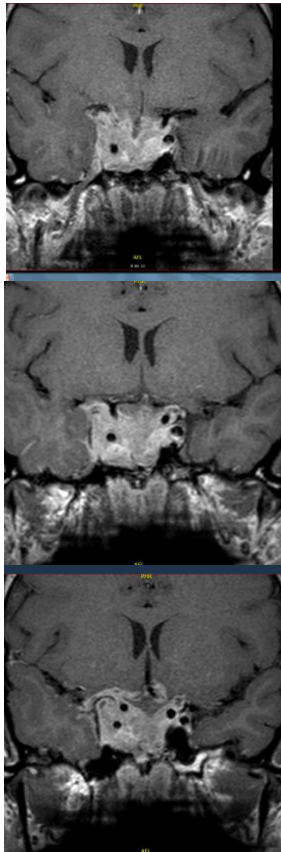
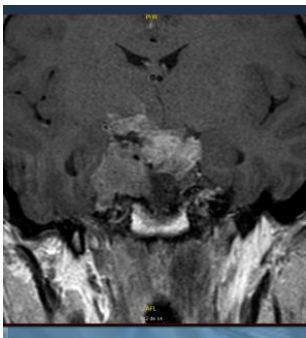
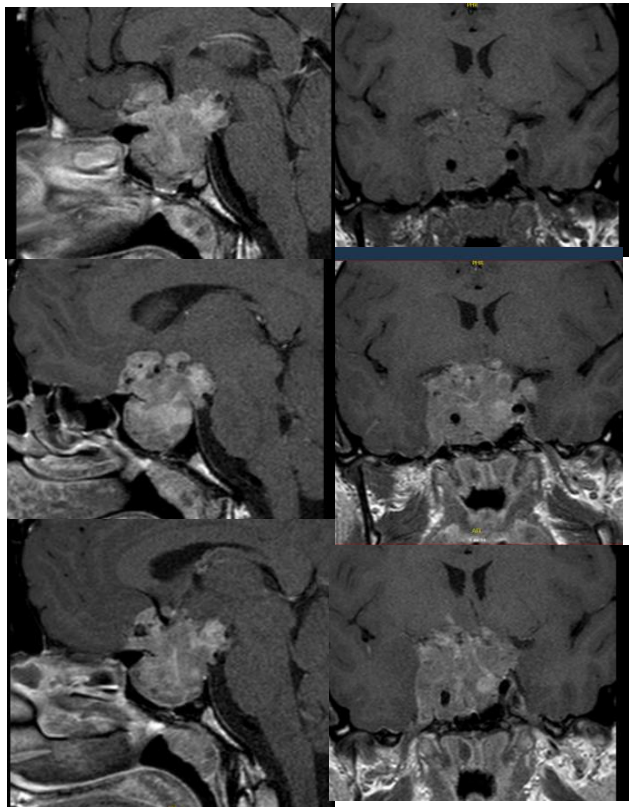
Amenorréia sem resposta a
progesterona = Diane + retorno a
genética



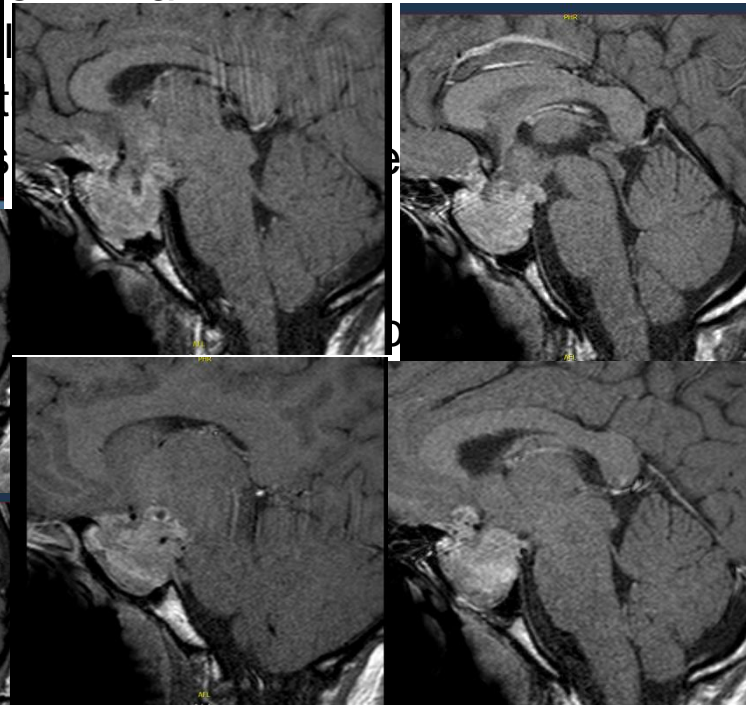
Genética: Acromegalia ??

GH = 383 ng/ml IGF-1 = 1391 ng/ml

PRL = 3 ng/ml



eminina

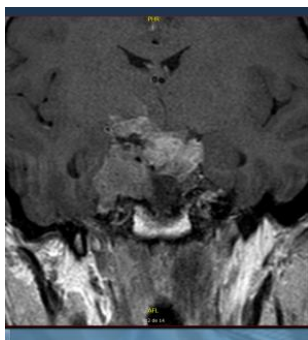
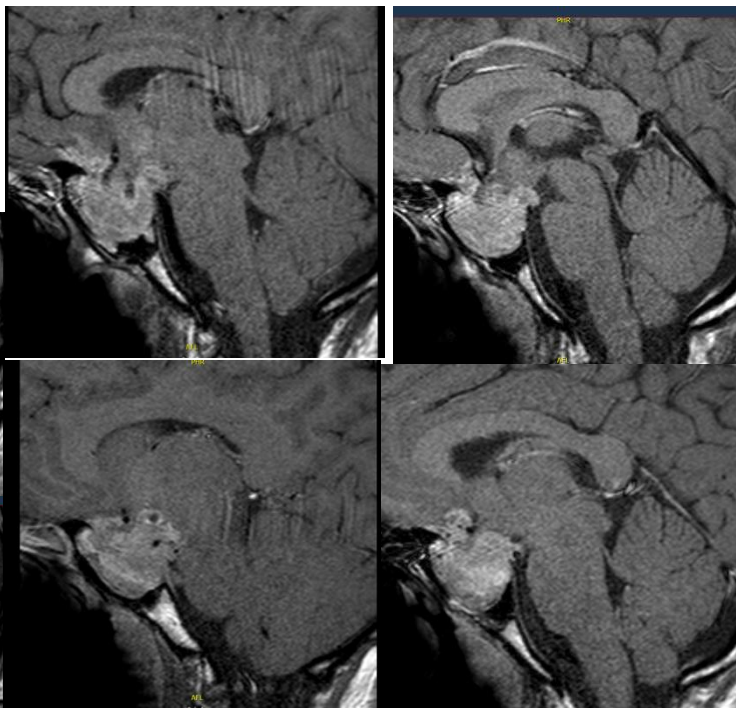
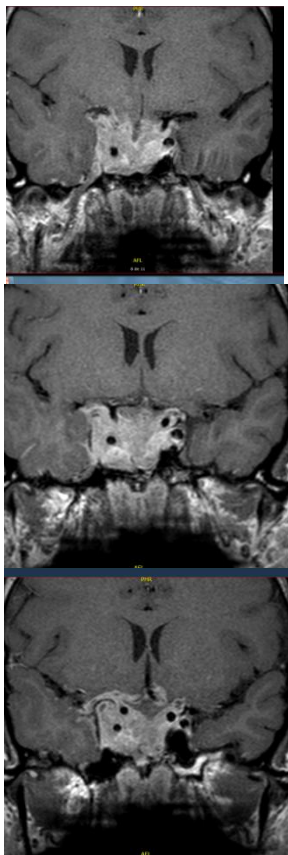
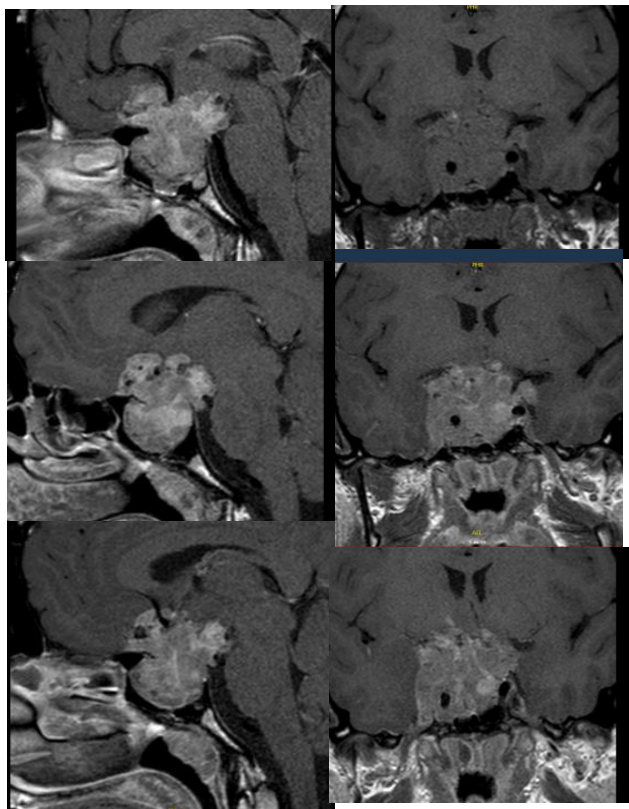


Acromegalia ??

GH = 383 ng/ml IGF-1 = 1391 ng/ml
PRL = 3 ng/ml

Conduta: Octreotide/Lanreotide +
CAB

GH = 67 ng/ml IGF-1 – 861 ng/ml



GH = 67 ng/ml IGF-1 – 861 ng/ml

Mortalidade na acromegalia

- Doenças cardiovasculares: 60%
- Doenças respiratórias: 25%
- Neoplasias: 15%

**Importância do manejo
das comorbidades !!!**

Agradecimentos

- **Tobias S Almeida**
- **Fabíola Costenaro**
- **Ticiania Rodrigues**

- **Residentes e Pós-Graduandos**
- **Unidade de Neuroendocrinologia**
- **Serviço de Endocrinologia – HCPA/UFRGS**