

Acromegalia.

Informe de 84 casos

RESUMEN

Introducción: la acromegalia es una enfermedad rara caracterizada por elevación de los niveles de la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1). El tratamiento definitivo es quirúrgico.

Objetivo: dar a conocer la importancia clínica de la enfermedad y exhortar a la comunidad médica el envío oportuno del paciente al especialista para evitar complicaciones.

Material y métodos: se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes recibidos en un Servicio de Endocrinología de 1995 a 2005. Se obtuvieron los datos de la curva de tolerancia a la glucosa oral para supresión de hormona de crecimiento, tamaño tumoral, criterios de cura, comorbilidades, afectación de ejes hormonales y campimetría, de pacientes operados y no operados.

Resultados: fueron estudiados 84 pacientes, 35 varones y 49 mujeres, con un promedio de 42 años de edad. De acuerdo a la Clasificación de Hardy Vezina se encontró mayor número de casos en grado 2 (macroadenoma con expansión local de la silla) y 35 pacientes con microadenomas: 25 pacientes con macroadenomas fueron operados. Las comorbilidades más frecuentes fueron la alteración en el metabolismo de los carbohidratos y la hipertensión arterial, y la afectación hormonal más común fue el hipotiroidismo. La tasa de curación bioquímica fue de 7 %. Se encontraron resultados discordantes con niveles de hormona de crecimiento altos y niveles de IGF-1 normales en 10 %.

Conclusiones: el presente estudio confirma que la acromegalia se diagnostica en forma tardía. Dada las comorbilidades asociadas y el tamaño tumoral no se lograron los objetivos del tratamiento quirúrgico, y la tasa de curación fue baja (7 %).

SUMMARY

Background: acromegaly is a rare disease, it is characterized by elevation of the levels of growth hormone and Insulin-like growth factor 1 (IGF-1). The definitive treatment of this disease is surgical.

Objective: to know the importance of this clinical disease and to exhort to the medical community for opportune delivery to specialist, to prove diagnosis and to treat with opportunity in order to avoid complications.

Methods: the clinical files of the patients received at Endocrinology Service from 1995 to 2005 were reviewed. The data of serum growth hormone levels after a 75 g oral glucose tolerance test, tumor size, criteria for cure, co-morbidities, affection of hormonal axes and visual field defects of operated patients and not operated patients, were collected.

Results: 84 patients were studied, 35 men and 49 women, with an average of 42 years of aged agreement to the Classification of Hardy Vezina, was greater number of cases in degree 2 (macro adenoma with local expansion of the chair). 35 patients with microadenomas: and 25 with macroadenomas were operated. The most frequent co-morbidities were the alteration in the metabolism of carbohydrates and hypertension, and a frequent hormonal affection was hypothyroidism; the rate of biochemical cure was 7 %. Discordant results with levels of growth hormone high and normal levels of IGF-1 were in 10 %.

Conclusions: the present study confirms that the acromegaly is diagnosed late and it had been associated with co-morbidities and bigger tumor size, that they have influence on the surgical treatment results, since the rate of success were low (7 %).

¹Dirección de
Educación e
Investigación en Salud,
Hospital
de Cardiología 34,
Centro Médico
Nacional Monterrey
²Departamento de
Endocrinología,
Hospital
de Especialidades 25

Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Monterrey, Nuevo León

Comunicación con:

Ignacio Alejandro
Martínez-Delgado

Tel: (81) 8399 4300,
extensión 4605.

Correo electrónico:
ignacio.martinezd
@imss.gob.mx

Palabras clave

- ✓ acromegalia
- ✓ hormona de crecimiento
- ✓ factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1

Key words

- ✓ acromegaly
- ✓ growth hormone
- ✓ insulin-like growth factor 1

Recibido: 30 de marzo de 2006

Aceptado: 12 de septiembre de 2006

Introducción

La acromegalia es una enfermedad rara causada en 95 % de los casos por un adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento, con una prevalencia entre 40 y 60 casos por cada millón de habitantes.¹ Esta enfermedad tiene una elevada tasa de mortalidad (1.5 a 3 veces en comparación a la tasa de la población general) casi siempre por causa cardio o cerebrovascular, reduciendo la esperanza de vida de la persona que la padece en por lo menos 10 años.² El diagnóstico continúa siendo tardío a pesar de que físicamente los pacientes inician los signos y síntomas hasta ocho años previos al diagnóstico. No existen cifras oficiales sobre la prevalencia y características de la enfermedad en el norte de México. Por ello, en este artículo hemos seleccionado a los pacientes con acromegalia atendidos en nuestro servicio durante los últimos diez años, a fin de evaluar las características de cada paciente, comorbilidades y el éxito en su tratamiento, para darlos a conocer y exhortar a la comunidad médica sobre la sospecha clínica de la enfermedad para el envío del paciente al endocrinólogo y tratar de evitar complicaciones.

Material y métodos

Fueron analizados los expedientes de pacientes con adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento, atendidos entre 1995 y 2005. Todos contenían historia clínica completa, estudios de campimetría, valoración de ejes hormonales: tiroideo (T4L tiroxina libre y hormona estimulante de tiroides) y adrenal (determinación basal de cortisol y hormona adrenocorticotropina); así como perfil hormonal gonadal (hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo,

estradiol, testosterona, prolactina). Se consideró la supresión de hormona de crecimiento con carga oral de 75 g de glucosa como diagnóstica para acromegalia: falla para supresión de hormona de crecimiento > 1 ng/mL, con niveles altos de factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) para edad y sexo.

Se consideró diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2, una glucosa mayor de 200 mg/dL determinada mediante curva de tolerancia a la glucosa oral con 75 g de glucosa o con dos determinaciones de glucosa mayores de 126 mg/dL. El diagnóstico de hipertensión arterial fue formulado con una tensión arterial por arriba de 140/90 mm Hg.

A todos los pacientes se les realizó tomografía o resonancia magnética simple y con medio de contraste con gadolinio, donde se evidenció la lesión a nivel hipofisario. De acuerdo con el tamaño tumoral se utilizó el sistema de clasificación de Hardy Vezina:

- *Grado 0*: microadenoma intraselar completo.
- *Grado 1*: microadenoma intraselar con distorsión selar local.
- *Grado 2*: macroadenoma con expansión local de la silla.
- *Grado 3*: macroadenoma con destrucción local del piso de la silla e invasión de seno esfenoidal o senos cavernosos
- *Grado 4*: macroadenoma con destrucción total selar e invasión local.

En los pacientes intervenidos quirúrgicamente, el procedimiento fue realizado por neurocirujanos del hospital y por neurocirujanos no adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Para el análisis de los resultados se consideraron los siguientes factores: mejoría del cuadro clínico, curación bioquímica mediante la realización de una curva de tolerancia a la glucosa oral con 75 g de glucosa para supresión de hormona de crecimiento > 1 ng/mL y normalización de los niveles de IGF-1 para edad y sexo, determinada a los tres y doce meses posteriores a la cirugía.

Resultados

En el periodo de estudio se analizaron los datos de 84 pacientes con diagnóstico de acromegalia

Cuadro I
Características de 84 pacientes con acromegalia

Características	No operados	Operados
Edad (años)	42.2 años	44.2 años
Mujeres	17	32
Varones	10	25
Microadenomas	12	32
Macroadenomas	15	25

(8.4 pacientes por año), 57 fueron tratados quirúrgicamente y 27 aún no habían sido operados al momento de este informe. Las características de los pacientes se muestran en el cuadro I.

La edad promedio al diagnóstico fue entre los 40 y 50 años (47 casos); llama la atención que 42 casos tuvieron diagnóstico entre los 20 y 40 años, lo que enfatiza el diagnóstico cada vez en edades más tempranas. Para microadenomas, la edad promedio fue de 42.2 años, con rango de 18 a 67 años. Para macroadenomas, la edad promedio fue de 44.2 años, con rango de 27 a 69 años. Pertenecieron al sexo femenino 49 pacientes y al masculino 25, con una relación de 1.4:1.

Hubo mayor número de casos en el grado 2 de la clasificación de Hardy Vezina (macroadenoma con expansión local de la silla).

Las concentraciones de hormona de crecimiento y de IGF-1 se muestran en el cuadro II; en la población estudiada las concentraciones altas de hormona de crecimiento con IGF-1 alta fueron más frecuentes (82 %).

En cuanto a las comorbilidades y alteraciones hormonales asociadas en los pacientes con acromegalia se describen en el cuadro III; en pacientes no operados la alteración en el metabolismo de CHO fue hasta de 51 % en comparación con los operados (34 %); en ambos la hipertensión arterial estuvo presente en 33 y 45.6 %, respectivamente.

En los ejes hormonales, la afectación más frecuente fue la alteración tiroidea y solo 15.9 % tuvo hiperprolactinemia, aunque cuatro en rangos mayores de 100 ng/mL, lo que hace considerarlo tumor mixto productor de hormona de crecimiento y prolactina (4.8 %).

En cuanto a las alteraciones campimétricas, como es de esperarse fueron más frecuentes en pacientes con macroadenomas, siendo más comunes la hemianopsia bitemporal y la amaurosis de uno u otro ojo. Casos aislados presentaron acidosis tubular renal tipo 1, bocio tóxico difuso y bocio multinodular.

De los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico solo en cuatro se cumplieron los criterios de curación (7 %). Los restantes presentaron persistencia de la enfermedad, por lo cual algunos fueron enviados a radioterapia y en otros se inició tratamiento médico para tratar de mantener la hormona de crecimiento en niveles seguros.

Discusión

En más de 98 % de los casos, la acromegalia es causada por adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento y hasta 75 % se trata de macroadenomas;³ en nuestra serie, 50 % fueron microadenomas y 50 % macroadenomas, proporción similar probablemente relacionada a un diagnóstico más precoz.

Esta patología, como se ha mencionado, causa morbimortalidad a nivel cardiovascular por el exceso circulante de hormona de crecimiento ya que provoca hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y diastólica, enfermedad valvular y cardiopatía isquémica,^{2,4} pero además cuenta con componentes del síndrome metabólico: alteración en el metabolismo de los CHO, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, lo que ocasiona desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa,⁵ lo que traduce para estos pacientes la necesidad de metas terapéuticas semejantes a las establecidas para pacientes no acromegálicos.

Los objetivos del tratamiento de tumores pituitarios incluyen normalización de la secreción excesiva hormonal, mejoría de los efectos de la masa pituitaria, mejoría de las comorbilidades, preservación de la función pituitaria endógena, y prevención de la recurrencia del tumor.⁴ Sin embargo, en nuestros pacientes no fue posible cumplir todas las expectativas del tratamiento, dado que los pacientes persistieron con actividad bioquímica de la enfermedad, tuvieron afectación a ejes hormonales como secuela del tratamiento quirúrgico y hasta 8 % de los operados no logró mejoría en sus alteraciones visuales, por lo cual fue necesario buscar otras opciones terapéuticas tales como la radioterapia o el tratamiento médico.

Cuadro II
Categorías de los patrones bioquímicos en 84 pacientes con acromegalia

Categorías	Núm. pacientes	GH (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)
Concordantes	69	alta	Alta
Discordantes	9	alta	Normal
Se desconoce	6	Normal	¿?

GH = hormona de crecimiento

IGF-1 = factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1

Aunque la cirugía transesfenoidal se considera el tratamiento de elección para acromegalia, su éxito depende de varios factores, principalmente la experiencia del cirujano. En circunstancias ideales, la cirugía logra una curación bioquímica en cerca de 80 % de los microadenomas y de los macroadenomas pequeños confinados a la silla turca, pero en menos de 50 % de los macroadenomas extraselares, en especial cuando hay invasión a senos cavernosos.⁶

En nuestro hospital se logró 7 % de curación general: 14.8 % en microadenomas y 0 % en macroadenomas, considerando los criterios actuales de curación ya que éstos han evolucionado en los últimos 10 años y cada vez son más estrictos, lo que hace más difícil considerar cura bioquímica.

Hasta 40 o 50 % requiere alguna forma complementaria de tratamiento además de la cirugía. Si bien la radioterapia convencional se ha usado desde hace más de tres décadas, el problema fundamental es que los niveles de hormona de crecimiento e IGF-1 tardan por lo menos dos años y en ocasiones más de cinco años en descender a límites normales o por lo menos seguros.^{7,8} En cuanto al tratamiento farmacológico, para algunos pacientes el tratamiento médico es la mejor opción, ya sea con agonistas dopaminérgicos —sobre todo tratándose de adenomas mixtos productores de hormona de crecimiento y PRL— o con análogos de somatostatina o inhibidores del receptor de hormona de crecimiento.⁹

Actualmente tenemos pacientes en tratamiento médico con octreótida LAR con respuesta variable, que serán motivo de otro análisis.

Conclusiones

El presente estudio confirma que la acromegalia se diagnostica en forma tardía. Dada las comorbilidades asociadas y el tamaño tumoral, no se lograron los objetivos del tratamiento quirúrgico, por lo que la tasa de curación fue baja (7 %). La enfermedad es más frecuente en mujeres, con una relación de 1.5:1; la presentación del microadenoma se está igualando al macroadenoma por una detección más temprana.

El promedio de edad al diagnóstico fue entre los 40 y 50 años (55 %), sin embargo 50 % fue detectado antes de esta década, lo que enfatiza la importancia de las campañas de detección y el control adecuado de la enfermedad.

Referencias

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lambordi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-105.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:565-583.
4. American Association of Clinical Endocrinologists. Acromegaly guidelines. *Endocr Pract* 2004;10(3): 214-2252.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
6. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la acromegalia, *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12:3.
7. Barkan A. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol* 2003;58:132-135.
8. Wass J. Radiotherapy in acromegaly: a protagonist's viewpoint. *Clin Endocrinol* 2003;58:128-131.
9. Donangelo I, Shlomo M. Treatment of acromegaly. *Endocrine* 2005;28:123-128. **rm**

Cuadro III
Comorbilidades y condiciones más frecuentes asociadas en 84 pacientes con acromegalia

	No operados (n = 27)	Operados (n = 57)
Intolerancia a la glucosa	5 (18.5 %)	11 (19.2 %)
Diabetes mellitus tipo 2	9 (33.0 %)	9 (15.7 %)
Hipertensión arterial	9 (33.0 %)	26 (45.6 %)
Alteración tiroidea	3 (11.0 %)	33 (57.8 %)
Hipocortisolismo	0	18 (31.5 %)
Hipogonadismo	1 (3.7 %)	21 (36.8 %)
Hiperprolactinemia	1 (3.7 %)	7 (12.2 %)
Alteraciones campimétricas	2 (7.4 %)	8 (14.0 %)