

Resultados de la cirugía de los somatotropinomas por acceso transnasal endoscópico usando la técnica de neuronavegación

Results of somatotropinoma surgery through endoscopic transnasal approach using the neuronavigation technique

Dra. Maité Cabrera Gámez,^I Dra. Silvia Turcios Tristá,^I Dr. Luis Alonso Fernández,^{II} Dr. Adolfo Hidalgo González,^{II} MSc. Mayté Más Gómez^{III}

^IInstituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

^{II}Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA). La Habana, Cuba.

^{III}Instituto Nacional de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el tratamiento de elección para los tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento es la cirugía. El por ciento de recurrencia es elevado, pero, en gran medida, está en relación con la experiencia de los cirujanos, la técnica empleada y el trabajo multidisciplinario. Desde el año 2011 se constituyó un equipo multidisciplinario para guiar la conducta y el seguimiento de estos pacientes, que serían intervenidos empleando la técnica endoscópica con neuronavegación.

Objetivo: describir los resultados de la cirugía de los adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento con la técnica de neuronavegación.

Métodos: estudio descriptivo que incluyó la revisión de las historias clínicas de 18 pacientes con tumores hipofisarios productores de la hormona de crecimiento, evaluados y remitidos para tratamiento quirúrgico endoscópico con neuronavegación. Las variables analizadas fueron: la edad, el sexo, la prueba de tolerancia a la glucosa para medir hormona de crecimiento antes y 7 días después de la cirugía, las características del tumor, las complicaciones posquirúrgicas y la evolución.

Resultados: de los 18 casos, 66,6 % eran del sexo masculino. El 33,4 % tenía un tumor con crecimiento hacia el suelo de la silla turca, y las complicaciones posquirúrgicas fueron mínimas: el 16,7 % presentó una diabetes insípida transitoria, e igual porcentaje una fistula de líquido cefalorraquídeo. En el 55 % se identificó la remisión bioquímica a la semana de la intervención.

Conclusiones: la cirugía de tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento empleando la técnica endoscópica con neuronavegador ofrece ventajas para los pacientes, con una evolución satisfactoria desde el punto de vista clínico y bioquímico, así como una baja frecuencia de complicaciones.

Palabras clave: adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento, cirugía de los tumores hipofisarios, técnica de neuronavegación.

ABSTRACT

Introduction: treatment of choice for growth hormone-producing hypophysial tumors is surgery. The recurrence percentage is high but, to a great extent, is related to the surgeon's experience, the surgical technique and the multidisciplinary work. Since 2011, a multidisciplinary team was created to guide the behavior and the follow-up of these patients who would be operated on by using the endoscopic technique based on the neuronavigation.

Objective: to describe the results of the growth hormone-producing hypophysial adenomas surgery by using the neuronavigation technique.

Methods: a descriptive study that included checking of the medical records of 18 patients diagnosed with growth hormone-producing hypophysial tumors and referred for endoscopic surgical treatment through neuronavigation. The analyzed variables were age, sex, tolerance test for glucose to measure growth hormone before and 7 days after surgery, the characteristics of the tumor, the postsurgical complications and the progress.

Results: of this group of 18 patients, 66.6 % were males 33.4 % had tumors growing into the floor of the Turkish saddle and the postsurgical complications were minimal: 16.7 % presented with transient diabetes insipidus and the same percentage had a cerebrospinal fluid fistula. Biochemical remission was detected in 55 % of patients one week after the surgery.

Conclusions: growth hormone-producing hypophysial tumors surgery using the endoscopic technique with neuronavigator provides advantages for patients, with satisfactory recovery from the clinical and biochemical viewpoint as well as low frequency of complications.

Keywords: growth hormone-producing hypophysial adenomas, hypophysial tumor surgery, neuronavigation technique.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad crónica y multisistémica que afecta de manera importante la calidad de vida, e incide de forma directa en la esperanza de vida, pues aumenta la mortalidad por causas cardiovasculares y respiratorias.¹ Las prevalencias reportadas son bajas, entre 40 a 60 por millón, con una incidencia de 3 a 4 nuevos casos por el millón de habitantes al año.² Un estudio más reciente,³ realizado en 3 regiones de la provincia de Liège, Bélgica, reportó una prevalencia de 1 caso en 1 064 individuos, 3 veces más de lo reportado anteriormente.

En más del 95 % de los casos es producida por un tumor hipofisario secretor de hormona de crecimiento (GH).⁴ La GH estimula la producción hepática del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que produce muy pocos efectos directos, ya que la mayoría son mediados a través de ese factor de crecimiento. Un diagnóstico temprano y el rápido inicio de una terapéutica adecuada, son fundamentales para prevenir el desarrollo irreversible de cambios físicos, enfermedades asociadas y el aumento en la mortalidad relacionado con la evolución natural de esta enfermedad.⁵ El incremento en la morbilidad y mortalidad asociadas a la acromegalia con respecto a la población general, se debe no solo al mencionado efecto de masa tumoral, sino principalmente a las consecuencias metabólicas de la hipersecreción de GH.² Otras publicaciones⁶ han demostrado un riesgo de mortalidad 2 a 3 veces superior en pacientes que persisten con valores elevados de GH comparados con la población general, y existen evidencias suficientes de que el óptimo control de la hipersecreción de GH puede reducir este riesgo significativamente.⁷

Las modalidades terapéuticas disponibles para esta enfermedad son: la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico.⁸ La elección del tratamiento debe individualizarse, y muchas veces la terapia combinada es necesaria.⁹ El tratamiento quirúrgico cumple un rol predominante en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con acromegalia activa, y constituye aún el tratamiento primario de esta enfermedad en la gran mayoría de los casos.¹⁰

La vía de acceso quirúrgico ha cambiado en los últimos años con mejoras técnicas y mayor especialización de los equipos quirúrgicos. Desde el año 2011 se constituyó un equipo multidisciplinario integrado por endocrinólogos del INEN de La Habana y neurocirujanos y otorrinolaringólogos del Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA) de La Habana, para guiar la conducta y el seguimiento a estos pacientes que serían intervenidos empleando la técnica endoscópica con neuronavegación.

La endoscopia pone a disposición del cirujano un conjunto de información visual sobre el paciente como complemento de sus conocimientos anatómicos y su experiencia. La navegación muestra la anatomía específica del paciente allí donde la endoscopia tiene sus límites, y permite tener, durante toda la intervención quirúrgica, una orientación anatómica para alcanzar el objetivo de una manera rápida y segura. El neuronavegador proporciona un mapa del paciente a partir de sus imágenes, y así minimiza el riesgo de dañar estructuras vasculares vitales, gracias a la definición de marcas de referencia y su fiable visualización; además, reduce la duración y costo de las intervenciones quirúrgicas, al agilizar el procedimiento por la ubicación espacial.¹¹ Con el objetivo de describir los resultados de la cirugía de los adenomas hipofisarios productores de GH con la técnica de neuronavegación, se realizó esta investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo que incluyó la revisión de las historias clínicas de 18 pacientes con tumores hipofisarios productores de GH, ingresados en el servicio de hospitalización del INEN durante el año 2011, los cuales fueron evaluados y remitidos para tratamiento quirúrgico endoscópico con neuronavegación en el CNCMA. Para algunos pacientes constituía la segunda intervención quirúrgica de su enfermedad. El neuronavegador utilizado fue un panel de navegación Cockpit NPU de Karl Storz, fabricado en Alemania, con una precisión de 0,48 mm.

Los pacientes ingresaron por 3 días en el CNCMA, donde fueron operados, y posteriormente trasladados al INEN para realizarle los estudios endocrinológicos posquirúrgicos. Para la determinación de los niveles de GH se utilizó la prueba de tolerancia de la glucosa oral (PTG-O), la cual se tiene estandarizada para el diagnóstico bioquímico de esta enfermedad en el laboratorio de la institución.

Las variables analizadas fueron: la edad, el sexo, las características clínicas, la PTG-O para medir GH antes y 7 días después de la cirugía, las características del tumor, las complicaciones posquirúrgicas y la evolución. Se consideró al paciente curado con valores de GH < 2,5 µg/L en la PTG-O. Se calcularon las frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas y media para las cuantitativas.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes de la serie fue de 42,6 años de edad, y en mayor frecuencia (66,60 %) pertenecieron al sexo masculino (figura 1).

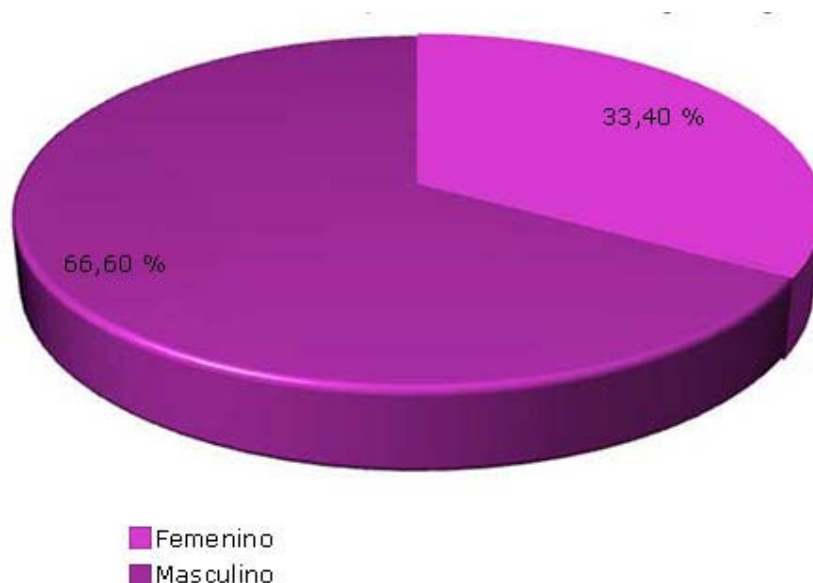


Fig. 1. Distribución de los pacientes con acromegalia según sexo.

Los síntomas más frecuentes referidos por los pacientes fueron: el crecimiento de manos y los pies en la totalidad de los casos, los cambios faciales en 88,9 % y la cefalea en 72,2 % de ellos (figura 2).

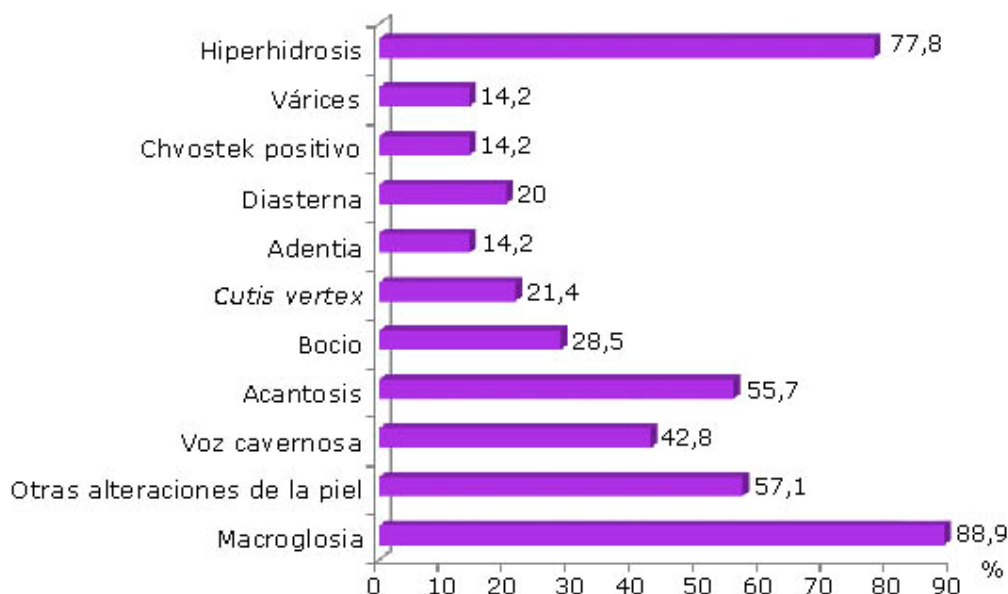


Fig. 2. Distribución de los síntomas referidos por los pacientes estudiados.

Los signos que predominaron fueron aquellos que se asociaron con la facie acromegaloidea: 83,3 % presentaron engrosamiento de la nariz y los labios, 72,2 % prognatismo y 66,6 % engrosamiento de los arcos superciliares; el 88,9 % tenía macroglosia y la hiperhidrosis fue constatada en 77,8 % de los pacientes (figura 3).

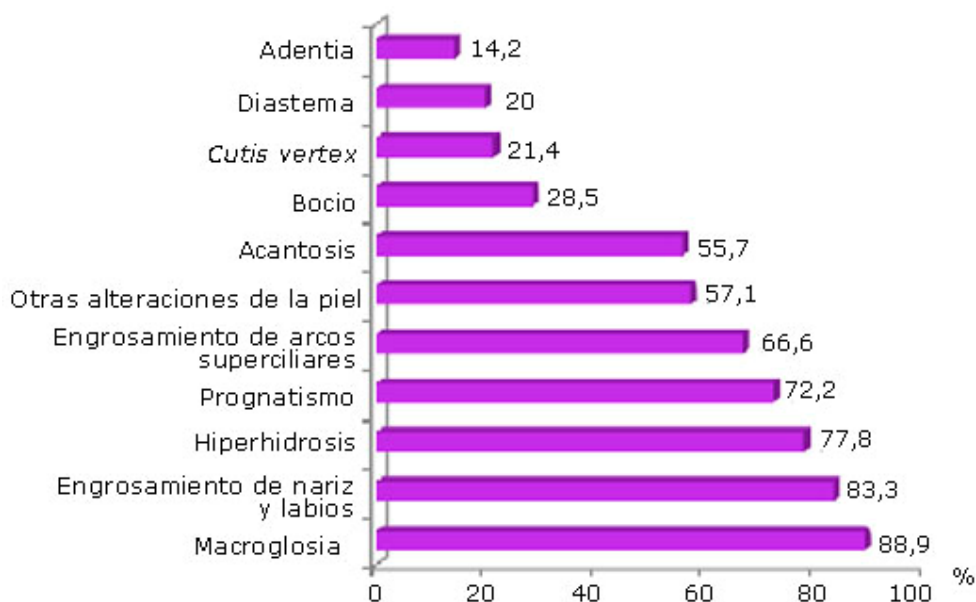


Fig. 3. Distribución de los signos más frecuentes en los pacientes estudiados.

En relación con los estudios imagenológicos, se observó que en todos los pacientes se presentaron alteraciones en la radiografía selectiva de silla turca. El diagnóstico confirmatorio se realizó mediante resonancia magnética nuclear y tomografía axial

computarizada de hipófisis. Se efectuaron, además, otras radiografías en busca de complicaciones periféricas. En el 61,1 % se encontró aumento de la almohadilla plantar, y de estos (11 pacientes, 63,6 %) presentaban además un espolón calcáneo.

Con relación al tamaño del tumor, la mayoría de los casos tenía un macroadenoma hipofisario (13 pacientes, 72,2 %), y de estos, 8 (61,5 %) eran hombres.

La figura 4 muestra el crecimiento de tumor. En 6 pacientes (33,4 %) creció hacia el suelo de la silla turca, en 5 (27,8 %) hacia los laterales con compromiso de las carótidas, e igual por ciento presentó extensión supraselar; de estos últimos, en 4 (80 %) se comprometía el quiasma óptico, y 3 (16,7 %) presentaron un aracnoidocele.

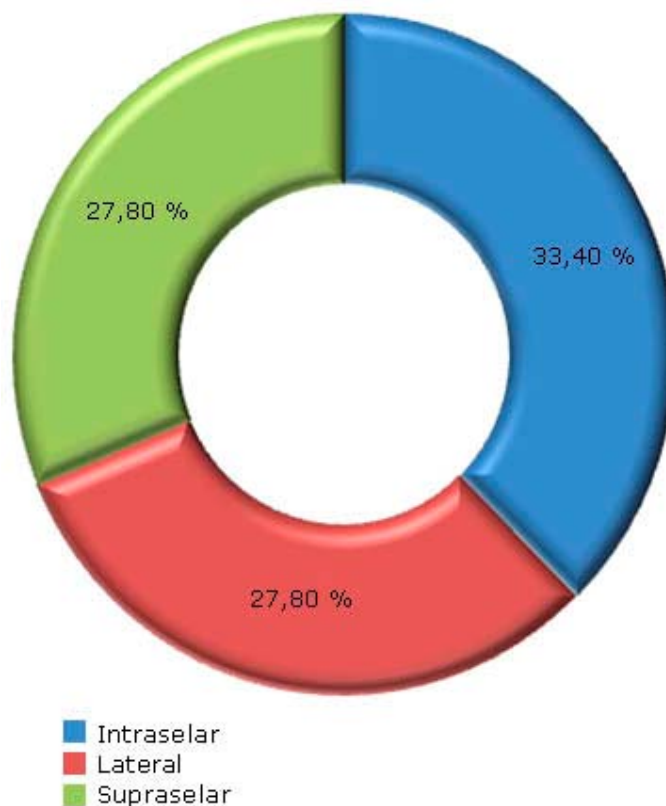


Fig. 4. Crecimiento del somatotropinoma.

El 44,4 % recibió tratamiento medicamentoso previo a la cirugía. En todos se utilizaron análogos de la somatostatina, y en 2 casos se asoció con un agonista dopaminérgico (cabergolina).

Las complicaciones se observaron en el posoperatorio inmediato: diabetes insípida transitoria en 3 pacientes (16,7 %), igual por ciento de casos presentaron fístula del líquido cefalorraquídeo, y solo 1 (5,6 %) tuvo sangrado transnasal. Todos tuvieron una evolución satisfactoria.

La figura 5 presenta los valores medios de GH antes y después del tratamiento quirúrgico. Antes de la intervención se observaron curvas planas de GH con valores por encima de 40 µg/L en todos los tiempos de la PTG. A los 7 días de la cirugía

estos valores disminuyeron por debajo 5,1 $\mu\text{g/L}$ después de la sobrecarga de glucosa, y hasta los 120 minutos. El criterio hormonal de curación se obtuvo en el 55 % de los casos.

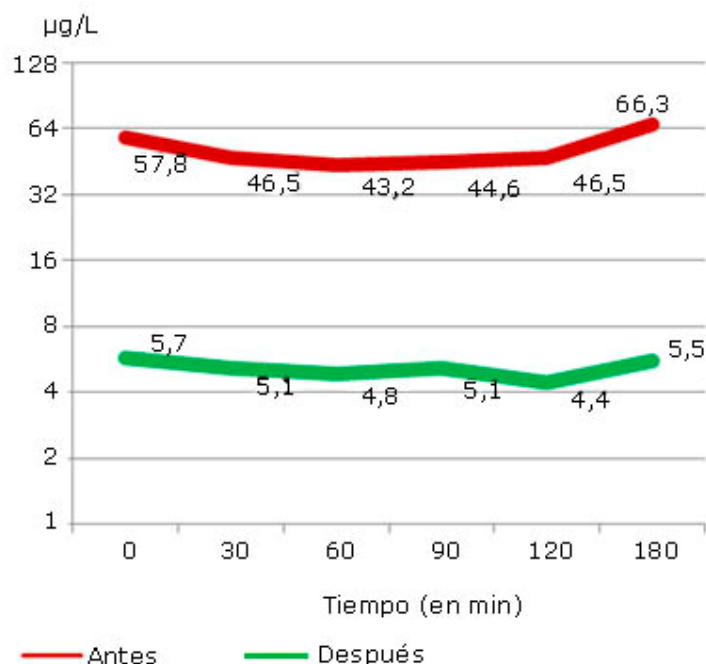


Fig. 5. Valores medios de hormona de crecimiento (GH) antes y después del tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos han demostrado que es posible disminuir los índices de mortalidad en estos pacientes, e igualarlos a los de la población general, con la reducción de las concentraciones de GH a menos de 2,5 $\mu\text{g/L}$, o disminuir los niveles de IGF-1 a valores adecuados para la edad y el sexo;^{11,12} de ahí, la importancia de brindar al paciente una atención multidisciplinaria de endocrinólogos, neurocirujanos e imagenólogos expertos. El promedio de edad en este estudio fue similar al reportado en otros trabajos publicados.^{6,13} Estudios epidemiológicos^{14,15} señalan que no existen diferencias en cuanto al sexo; en cambio, otras publicaciones^{6,13,16} reportan que es más frecuente en el sexo femenino, a diferencia de lo encontrado en este.

Estudios publicados^{8,17} describieron como síntomas y signos más frecuentes en sus pacientes el crecimiento acral, máxilofacial y la cefalea, lo cual se corresponde con los resultados de esta investigación.

Tradicionalmente el diagnóstico, la respuesta al tratamiento médico y el monitoreo de la acromegalia, se basan en la medición de GH e IGF-1. La medición de GH durante una PTG-O ha sido utilizada durante muchos años, y tiene como objetivo evaluar la integridad del eje somatotrópico, tomando en cuenta que en condiciones normales debe haber supresión de GH después de la administración de una carga oral de glucosa.¹⁸

La eficacia de los análogos de la somatostatina en el tratamiento primario (no operados) y secundario (operados no curados) de la acromegalia, ha sido consistentemente demostrada en ambos escenarios. El porcentaje de pacientes que logran disminuir la GH basal a $< 2,5 \mu\text{g/L}$ varía entre 40 y 70 %, mientras que la normalización de IGF-1 se alcanza en aproximadamente 50 %. Ambos criterios (GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ y normalización de IGF-1) se logran entre 30 y 60 % de los casos tratados.¹⁹⁻²²

En este estudio los pacientes lograron disminuir de manera relevante la GH basal 7 días después de la intervención quirúrgica, y la mayoría logró niveles de curación al punto de corte esperado. López y otros⁸ obtuvieron un criterio de curación hormonal en 58,06 % de los pacientes 3 meses después de la cirugía. Estos resultados se diferencian de otro trabajo,²³ que concluyó que el tratamiento quirúrgico no curó la acromegalia en ninguno de los pacientes seguidos.²⁴

En este trabajo no hubo mortalidad, al igual que en otras publicaciones.^{8,17,23} Isidro y otros²³ reportan iguales tipos de complicaciones que las nuestras, pero en menor por ciento. López y otros⁸ tuvieron similares complicaciones que los casos de este estudio. Rojas-Zalazar y otros,¹³ en una serie de 48 pacientes diagnosticados de acromegalia durante un período de 7 años, informaron, además, otras complicaciones, como meningitis y déficit endocrino agregado.

Se concluye que la técnica endoscópica con neuronavegación utilizada para la cirugía de los adenomas hipofisarios productores de GH ofreció una evolución satisfactoria (clínica y bioquímica), con una baja frecuencia de complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garduño AA, Zamarripa R, Vergara A, Guillén MA, Escudero I. Análisis de la calidad de vida en pacientes con acromegalia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Rev Endocrinol Nutr. 2011;19(3):97-101.
2. Colao A, Ferrone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. Endocr Rev. 2004;25(1):102-52.
3. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4769-75.
4. Cordero RA, Barkan AL. Current diagnosis of acromegaly. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(1):13-9.
5. Manavela MP, Juri A, Danilowicz K, Bruno OD. Enfoque terapéutico en 154 pacientes con acromegalia. Medicina (Buenos Aires). 2010;70(9):328-32.
6. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER Jr., Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of Acromegaly. Endocr Pract. 2004;10(3):213-25.
7. Carrasco C, Veliz J, Rojas D, Wohlk N. Resultados terapéuticos en pacientes acromegálicos: es tiempo de intervenir. Rev Méd Chile. 2006;134(1):989-96.

8. Carmichael JD, Bonert VS .Medical therapy: options and uses. Rev Endocr Metab Disord. 2008;(1)9:71-81.
9. López O, González JL, Morales O, Nedel L. Cirugía transesfenoidal: primera opción de tratamiento para adenomas hipofisarios secretores de GH. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 2004 [citado 14 de abril de 2014]; (15)3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(1):67-70.
11. Armengota M, Gallego JM, Gómez MJ, Barcia JA, Basterrae J, Barciab C. Abordajes transesfenoidales endoscópicos de los adenomas hipofisarios: una revisión crítica de nuestra experiencia. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011;62(1):25-30.
12. Orme SM, Mcnally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(8):2730-4.
13. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller B, Grinspoon S, Kilbanski A, et al. Long term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3419-26.
14. Rojas-Zalazar D, Mura J, Cataldo C, Wohlk N. Manejo multidisciplinario de la acromegalia. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 2011;49(1):37-46.
15. Bengtsoon BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand. 1988;223:327-35.
16. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(1):95-102.
17. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol. 1993 Oct;151(4):439-6.
18. Campos E, Tello T, Joya J, Vergara A, Ortega MR, Guillén MA. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Revista de Endocrinología y Nutrición. 2010;18(2):78-83.
19. Ribeiro-Oliveira A, Faje A, Barkan A. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. Eur J Endocrinol. 2011;164(1):17-22.
20. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi 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.
21. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al; Study Group. A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and

tolerability of octreotide LAR en the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol. 2007;66(6):859-68.

22. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin 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(6):2779-86.

23. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med. 2006;355(24):2558-73.

24. Isidro ML, Castro JA, Penin MA, Armenta J, Cordido J. ¿Es siempre la cirugía el tratamiento de elección en la acromegalia? Endocrinol Nutr. 2007;54(3):145-50.

Recibido: 27 de enero de 2014.

Aprobado: 15 de abril de 2014.

Maité Cabrera Gámez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correos electrónicos: maite@inend.sld.cu maitegamez@infomed.sld.cu