

Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José

Reporte de serie de casos 1990-2007

Experiences with acromegaly at San José Hospital

Case series report 1990-2007

HENRY TOVAR, WILLIAM ROJAS • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Introducción: la acromegalia es una enfermedad causada por la producción anormal de hormona del crecimiento en momentos en que los huesos ya han tenido su cierre epifisiario. En un 98% de los casos, la fuente de la hipersecreción de hormona del crecimiento es un adenoma somatotrofo hipofisiario.

Objetivo: el objetivo de este trabajo fue caracterizar una serie de casos de acromegalia, en el hospital de San José de Bogotá.

Material y métodos: se revisaron de manera retrospectiva los registros de consulta diaria del servicio de endocrinología del Hospital de San José de Bogotá, durante 1990-2007 encontrándose 24 registros de pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia, a los cuales se les aplicó un instrumento de recolección de datos, que permitió describir las principales características demográficas, clínicas, paraclínicas y de tratamiento, mediante un análisis univariado y bivariado, realizado en el software estadístico Epi-Info.

Resultados: se observó una mayor frecuencia en el sexo femenino y en el rango de edad de 20 a 45 años para ambos géneros. El tiempo promedio de evolución de los síntomas fue de 8,3 años previos al diagnóstico. Los signos y síntomas más frecuentes que motivaron la consulta fueron cambios en la apariencia física, prognatismo y cefalea. El diagnóstico imagenológico se realizó en un 96% con resonancia nuclear magnética contrastada, encontrándose en su mayoría macroadenomas. Al 92% de los pacientes se les realizó cirugía siendo el abordaje más usual el transesfenoidal. En cuanto al tratamiento farmacológico el más común fue con análogos de somatostatina (octreótide) y recibieron radioterapia complementaria al tratamiento médico 50% de los pacientes.

Conclusiones: la acromegalia continúa diagnosticándose cuando ya se han presentado importantes alteraciones sistémicas. La experiencia ha sido mayor con los casos de macroadenomas hipofisarios, es decir, como aún lo sigue reportando la literatura mundial es una enfermedad insidiosa cuyo diagnóstico tardío empeora su pronóstico. Los hallazgos en esta serie en cuanto a manifestaciones clínicas y comorbilidades son coherentes con los observados por otros autores (*Acta Med Colomb 2010; 35: 48-52*).

Palabras clave: *acromegalia, factor de crecimiento similar a la insulina, resonancia nuclear magnética—reporte de casos.*

Abstract

Background: acromegaly is caused by the abnormal production of growth hormone (GH) after epiphysary closure. In 98% of cases, the source of GH hypersecretion is a somatotrope hypophysary adenoma.

Objective: the objective of this project was to characterize a series of cases of acromegaly.

Materials and methods: outpatient charts were reviewed retrospectively at the Hospital San Jose in Bogota. A total of 24 cases were detected from 1990 - 2007, with a confirmed diagnosis of acromegaly. A data collection tool was applied and demographic, clinical, paraclinical and treatment variables were collected. Uni- and bi-variate analyses were used and data was analysed in the Epi-Info tool.

Dr. Henry Tovar: Endocrinólogo, Hospital San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. FUCS; Dr. William Rojas: Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital de San José. FUCS. Bogotá, Colombia
Correspondencia: Henry Tovar, Hospital de San José, Bogotá, Colombia. Tel. (57-1) 353 8000 ext. 192.
E-mail:htovar7@gmail.com
Recibido: 21/IV/10 Aceptado: 17/VI/10

Results: a greater frequency favoring female gender was observed, and the age range was 20-45 years. Average symptom evolution was 8, 3 years. Most frequent signs and symptoms that generated consultation were changes in physical appearance, prognathism and cephalaea. Diagnostic imaging was performed in 96% of cases using MRI with contrast, finding in most of them the macroadenoma variety of the tumor. Ninety-two percent of patients underwent surgery and the most common technique included transphenoidal approach. Medical treatment used more commonly somatostatin analogues (octreotide) and 50% of patients received radiotherapy.

Conclusions: acromegaly is still being diagnosed by the time when important systemic alterations have appeared. It is observed at young age. The experience has been larger with macroadenomas, similar to reports from world literature that show this disease as one with an insidious course and late diagnosis that complicate the patients' prognosis. The findings in this case series related to clinical presentation and comorbidities are similar with the ones observed by other authors (*Acta Med Colomb 2010; 35: 48-52*).

Key words: *acromegaly, insulin like growth factor, nuclear magnetic resonance and cases report.*

Introducción

La acromegalia es producida en 98% de los casos por tumores hipofisarios y en un mínimo porcentaje por causas extrahipofisarias (1).

El cuadro clínico de los pacientes con acromegalia se caracteriza por su aparición lenta, lo que hace que sólo cuando los cambios son muy notorios se acuda a la consulta

Las manifestaciones clínicas se pueden dividir en dos: aquellas producidas localmente por el efecto de masa hipofisaria y las sistémicas, causadas por el exceso de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I).

Así como en la mayoría de los procesos diagnósticos en endocrinología, la presencia de un cuadro clínico característico en este caso el paciente con fenotipo de acromegalia, nos obliga a confirmar la alteración hormonal con valores de somatomedina C altos para los valores normales ajustados para edad y sexo, ausencia de supresión de la hormona de crecimiento a menos de 1ng/ml post carga oral de 75 g de glucosa (1, 2).

Una vez hecha la confirmación bioquímica de la hipersecreción de GH, la presencia del adenoma se confirma mediante resonancia magnética simple y con contraste de la silla turca.

El objetivo del tratamiento en la acromegalia está enfocado a manejar dos aspectos importantes: el efecto compresivo sobre las estructuras vecinas del adenoma y el control de la hipersecreción de GH.

Idealmente el tratamiento para la acromegalia es la resección quirúrgica del adenoma con preservación de la función hipofisaria. El abordaje quirúrgico más aceptado es la vía transfenoidal. El tratamiento no quirúrgico de la acromegalia se considera complementario a la cirugía y puede ser de dos tipos: farmacológico (Análogos de somatostatina- agonistas dopaminérgicos y antagonistas de hormona de crecimiento) o con radioterapia (Convencional- radio cirugía) (1-3).

La terapia primaria farmacológica se considera en casos seleccionados (4-6).

Material y métodos

Se revisaron de manera retrospectiva los registros de consulta diaria del servicio de endocrinología del Hospital de San José de Bogotá entre los años 1990-2007, encontrando aproximadamente 400 historias clínicas de pacientes con diagnósticos de patología hipofisaria, de los cuales 24 tenían diagnóstico confirmado de acromegalia por criterios clínicos (cambios en la apariencia física como prognatismo, diastema y crecimiento acral), bioquímicos (alteración hormonal con valores de somatomedina C mayores para los límites superiores normales ajustado para edad y sexo, no supresión de hormona de crecimiento a menos de 1ng/mL poscarga oral de 75 g de glucosa) e imagenológicos (confirmación de lesión hipofisaria mediante resonancia nuclear magnética simple y contrastada de silla turca).

A estas historias se les aplicó un instrumento de recolección de datos, seleccionando algunas variables con el objeto de poder identificar las principales características demográficas, clínicas, paraclínicas, de tratamiento y seguimiento de los pacientes con acromegalia. Se realizó un análisis univariado y bivariado, luego de haber procesado la base de datos en el software estadístico Epi-info versión 3.3.2. Por último a los pacientes que aún se encontraban en seguimiento se les realizó un registro fotográfico de las principales características fenotípicas y de los estudios imagenológicos, previo consentimiento informado según lo estipulado en la Resolución 8430 de 1993.

Resultados

Se encontró un total de 24 pacientes con diagnóstico de acromegalia, observándose una mayor frecuencia en el sexo femenino, el grupo etáreo más frecuente fue de 20 a 45 años para ambos géneros (Tablas 1 y 2).

De estos pacientes 37% eran oriundos de Bogotá, los restantes provenían de diferentes zonas del país. El tiempo promedio de evolución de los síntomas fue de 8.9 años, teniéndose el caso de un paciente con apenas tres años de evolución. Los síntomas y signos más frecuentes que motivaron la consulta fueron cambios en la apariencia física,

Tabla 1. Resumen de estadísticas descriptivas de edad según sexo.

Género	No. Pacientes	%	Mediana	Moda	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Masculino	8	33	45.2	48	13,02	22	52
Femenino	16	67	42.5	45	11,92	25	70
Total general	24	100	43	42	13,10	22	70

Tabla 2. Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales de la edad agrupada por rangos según sexo.

Rangos de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No. Pacientes	%
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%		
De 20 a 45 años	8	50	5	63	13	54
De 46 a 60 años	4	25	3	38	7	29
Más de 60 años	4	25	0	0	4	17
TOTAL	16	100	8	100	24	100

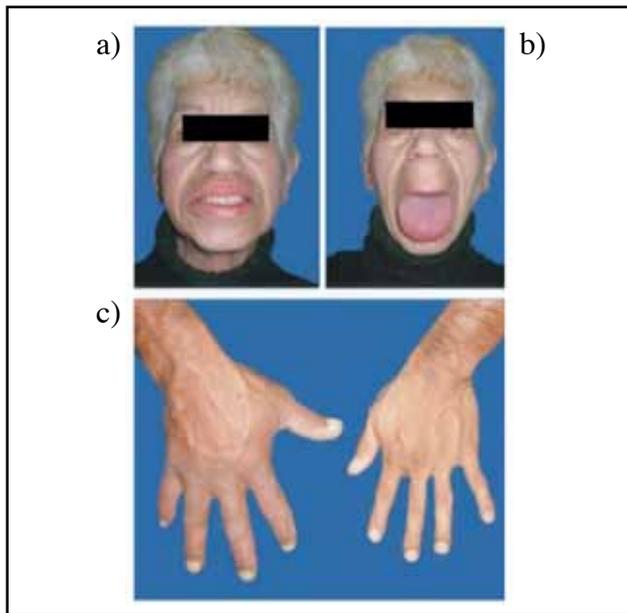


Figura 1. Cambios en la apariencia física. (a) Prognatismo. (b) Macroglosia. (c) Aumento de tejidos blandos de las manos.

prognatismo y cefalea, como se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 3.

El diagnóstico bioquímico, se realizó con niveles de hormona del crecimiento y somatomedina C con resultados claramente confirmatorios como se muestra en la Tabla 4,

Tabla 4. Resumen de estadísticas descriptivas en pruebas de laboratorio.

Pruebas de laboratorio	Al diagnóstico			De 4-6 meses después de tratamiento QX		
	n	Mediana	Rango	n	mediana	Rango
Hormona del crecimiento (ng/mL)	24	20	(5 - 114)	15	2	(1 - 28)
Somatomedina C (ng/mL)	24	791	(550-3060)	17	477	(102-797)

Tabla 3. Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales de los signos y síntomas.

Signos y Síntomas	n	%
Crec. Acral	24	100
Prognatismo	24	100
Cefalea	20	83
Hiperhidrosis	17	71
Cambios dentales	17	71
Hipertensión	12	50
Artropatía	11	46
Disminución libido	8	33
S. compartimental	6	25
Camb Metabólicos	6	25
Somnolencia	6	25
Cambios menstruales	5	21
S. quías matico	5	21
Disnea	2	8
Bocio	1	4

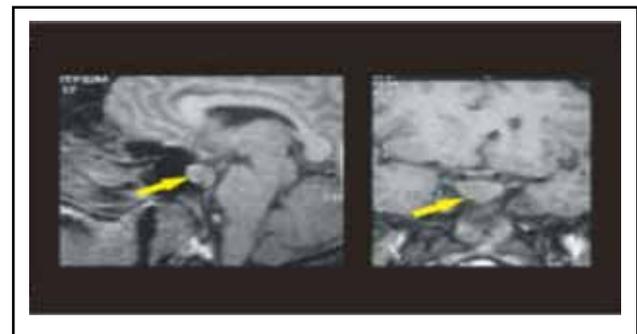


Figura 2. Resonancia nuclear magnética contrastada de silla turca. Secuencia sagital y coronal. Se observa macroadenoma hipofisario (flechas).

allí además se pueden observar los valores al momento del diagnóstico y después de cuatro a seis meses del procedimiento quirúrgico.

El diagnóstico imagenológico se realizó en 96% con resonancia nuclear magnética encontrándose adenomas hipofisarios, que de acuerdo con la clasificación de Hardy, se observaron como más frecuencia los macroadenomas, igualmente se presentó un caso de acromegalia de origen extrahipofisario, secundaria a un carcinóide pulmonar (Figura 2 y Tabla 5).

Al 92% de los pacientes se les realizó cirugía, 8% tenían pendiente la realización del procedimiento. El abordaje

quirúrgico fue transesfenoidal en 58%, 29% subfrontal y se practicó una resección de masa pulmonar correspondiente al caso del carcinóide pulmonar.

Al 88% de los pacientes se les realizó estudio de anatomía patológica, 75% fueron adenomas hipofisarios puros y un 13% adenomas mixtos. Sólo se encontraron cinco reportes de inmunohistoquímica y con cromogranina + y GH +, lo anterior por restricciones en el laboratorio de patología. En cuanto al tratamiento farmacológico, 96% de los pacientes recibieron análogos de somatostatina (octeótide) y 50% radioterapia usual.

La comorbilidad de mayor presentación fue la reumatológica en 63% de los pacientes, caracterizada por cambios de tipo artrosis en las articulaciones (Figura 3), seguida la metabólica, representada por diabetes mellitus e insulinoresistencia (Figura 4). Dentro de las manifestaciones cardiovasculares, la más frecuente fue la hipertensión arterial (Tabla 6). Como casos no descritos se encontraron tres pacientes con hidroceles gigantes (Figura 5) y una paciente presentó una neoplasia, que fue un adenoma de parótida. Un 20% de los pacientes desarrollaron alteraciones hipofisarias con compromiso hormonal de tres ejes o menos.

En el momento de la revisión, 38% de los pacientes se hallan controlados, 25% no controlados, curados un 29% y perdidos de seguimiento un 8%.

Tabla 5. Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales según el tamaño, invasividad y características de crecimiento del tumor (adaptado clasificación internacional de Hardy) (3).

Clasificación (según tamaño y extensión)	n	%
Microadenoma	5	21
Macroadenoma	7	29
Supraselar	5	21
Invasivo	6	25
Extrahipofisario	1	4
Total	24	100

Tabla 6. Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales de las comorbilidades.

Comorbilidades	n	%
Metabólica	10	42
Cardiovascular	9	38
Neoplasia	1	4
Tiroidea	3	13
Reumatológica	15	63
Hidrocele	3	13
Urolitiasis	1	4
Cardiovascular-reumatológica	4	17
Neoplasia-reumatológica	1	4



Figura 3. Pie de un paciente acromegálico. (a) Crecimiento acral. (b) Radiografía de pie con cambios tipo artrosis.

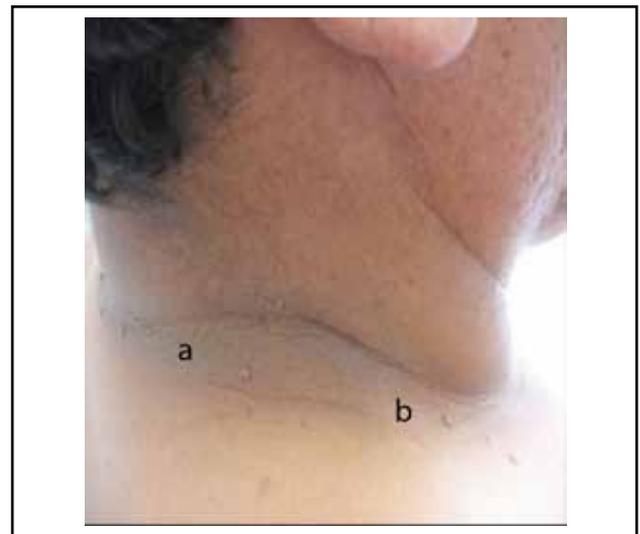


Figura 4. Cambios de insulinoresistencia: (a) acantosis nigricans. (b) fibromas laxos.



Figura 5. Hidrocele gigante en paciente acromegálico

Discusión

La acromegalia continúa diagnosticándose cuando ya se han presentado importantes alteraciones sistémicas. Se observa en edades tempranas. La experiencia ha sido mayor con los casos de macroadenomas hipofisarios, es decir, como aún lo sigue reportando la literatura mundial es una enfermedad insidiosa cuyo diagnóstico tardío empeora su pronóstico. Los hallazgos en esta serie en cuanto a manifestaciones clínicas y comorbilidades son coherentes con los observados por otros autores (7).

A diferencia de otras publicaciones, llama la atención en esta serie la mayor presentación en mujeres con un pico hacia la tercera y cuarta décadas de vida, atribuible a la mayor frecuencia de cambios en la apariencia física, cefalea e hiperhidrosis (71%-100%), que al parecer hacen consultar más al sexo femenino (1, 7).

Las metas terapéuticas en el manejo de la acromegalia son las de disminuir la morbilidad y recuperar la expectativa de vida, por medio de un tratamiento efectivo que permita el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral. Independiente del tamaño tumoral, los resultados observados con el tratamiento son evidentemente pobres, con un control de la enfermedad apenas de 38% y una curación de 29%. Los reportes de curación de otros centros varían desde 80%-100% para microadenomas y 50%-65% para macroadenomas (7, 8). Sería importante establecer el significado pronóstico de los valores de la hormona de crecimiento al diagnóstico (mediana de 20 ng/mL en este reporte) respecto a las posibilidades de control o curación posterior del paciente, con el objeto de tomar conductas de tratamiento más agresivas, tales como radioterapia temprana, observaciones ya consideradas por Serri et al, Kaltsas et al y Cook D (4, 9, 10).

El diagnóstico tardío de la acromegalia y los resultados no alentadores en su tratamiento plantean la necesidad de adoptar una conducta más activa destinada a realizar una sospecha clínica temprana, para así detectar la enfermedad en la fase de microadenoma y por consiguiente ofrecer un tratamiento más oportuno; lo cual se lograría promoviendo campañas educativas orientadas a los médicos, para capacitarlos en los conocimientos básicos de esta patología.

Por otra parte el desarrollo del registro nacional de acromegalia facilitaría conocer con exactitud sus características

epidemiológicas, identificar factores pronósticos (GH basal, tamaño tumoral, tipo de cirugía y de radioterapia) y observar el comportamiento en el tiempo de las diferentes comorbilidades presentadas, con el fin de realizar investigaciones que permitan desarrollar estrategias para el óptimo manejo de la acromegalia en nuestro medio, como se ha demostrado en el seguimiento de grandes grupos de pacientes (4, 5). En este sentido poder observar el grado de compromiso articular y de la función cardiovascular mediante la realización de estudios radiológicos, ecocardiogramas seriados a largo plazo, en los pacientes no controlados, aportaría nuevos conocimientos para disminuir la frecuencia de estas comorbilidades (63% y 42% en esta serie).

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Pacientes con Acromegalia y a Meri Deidy Plazas, Epidemióloga, Departamento de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C.

Referencias

1. **Rojas W.** Actualización en Acromegalia. *Repertorio de Medicina y Cirugía* 2003; **12**: 59-65.
2. **Barbosa G, Wiesner C, Garavito G.** Un caso de acromegalia en el Instituto Nacional de Rádium (Bogotá, 1935). *Rev Colomb Cancerol* 2004; **8**: 52-6.
3. **Melmed S.** Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2558-73.
4. **Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER Jr, Nippoldt TB, et al.** AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract* 2004; **10**: 213-25..
5. **Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al.** Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; **87**: 4054-8.
6. **Melmed S, Colao A, Barkan M, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al.** Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **5**: 1509-17.
7. **Ezzat S, Serri O, Chik CL, Johnson MD, Beuregard H, Marcovitz S, et al.** Canadian consensus guidelines for the diagnosis and management of acromegaly. *Clin Invest Med* 2006; **29**: 29-39.
8. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.** Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; **25**: 102-52.
9. **Serri O, Beuregard C, Hardy J.** Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 558-61.
10. **Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, et al.** Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 1645-52.