

ENFOQUE TERAPEUTICO EN 154 PACIENTES CON ACROMEGALIA

MARCOS P. MANAVELA, ARIEL JURI, KARINA DANILOWICZ, OSCAR D. BRUNO

División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La acromegalia es una enfermedad poco frecuente producida en más del 95% de los casos por un tumor hipofisario secretor de hormona de crecimiento (GH). Las manifestaciones clínicas están asociadas a síntomas locales por crecimiento del tumor o a las consecuencias orgánicas y metabólicas secundarias a la hipersecreción de GH. Debido a la alta morbilidad y mortalidad asociadas a la acromegalia, un tratamiento individualizado y optimizado para cada paciente es fundamental. Informamos el enfoque terapéutico de nuestro servicio de endocrinología en la atención de 154 pacientes con acromegalia. Utilizando criterios bioquímicos estrictos, con la cirugía logramos un 32% de remisión global, tasa relativamente baja debido fundamentalmente a que la mayor parte de los pacientes presentaban macroadenomas con un alto porcentaje de invasividad local. Con radioterapia complementaria o como tratamiento inicial se logró la remisión en el 65.4% de los pacientes irradiados. El 14.0% de los pacientes controlaron la enfermedad utilizando agonistas dopaminérgicos solos o combinados con otra droga, mientras que aquellos que utilizaron análogos de la somatostatina normalizaron los parámetros bioquímicos en un 45.7% de los casos. En conclusión, con los diferentes tratamientos utilizados obtuvimos el control de la acromegalia en el 55.2% de los casos, esperando optimizar el tratamiento de estos pacientes en la medida en que contemos con y tengamos acceso a nuevas herramientas terapéuticas.

Palabras clave: acromegalia, hipersomatotropismo

Abstract *Therapeutic management in 154 acromegalic patients.* Acromegaly is a chronic, invalidating disease due in over 95% of cases to a growth hormone (GH) secreting pituitary adenoma. Its clinical manifestations are associated to local complications related to the tumor growth and/or to the metabolic consequences of GH excess. We report here our experience on 154 acromegalic patients. Surgical remission rate using stringent biochemical criteria was 32%, a figure relatively low due to the great number of patients bearing macroadenomas with invasive complications. Primary or adjuvant radiotherapy was able to obtain normalization of biochemical parameters in as much as 65.4% of treated patients. In only 14.0% of acromegalics drug therapy with dopaminergic agents was effective in controlling the disease. By contrast, somatostatinergic analogues were more effective, obtaining a clinical and biochemical remission in 45.7% of the patients. In summary, multimodal therapy of acromegaly can lead to a global safe control of the disease in 55.2% of the cases. The ongoing development of new drugs represents promising alternatives in the management of this disabling condition.

Key words: acromegaly, hypsomatotropism

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente aunque no excepcional, con una incidencia anual estimada de 3-4 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 50 a 70 casos por millón de habitantes¹, siendo un trastorno poco reconocido y sub-diagnosticado. En más del 95% de los casos es producida por un tumor hipofisario secretor de hormona de crecimiento ("growth hormone", GH). La GH estimula la producción hepática del factor de crecimiento similar insulina tipo 1 ("insulin growth factor 1"; IGF-1), produciendo muy pocos efectos

directos, ya que la mayoría son mediados a través de dicho factor de crecimiento. Un diagnóstico temprano y el rápido comienzo de una terapéutica adecuada son fundamentales para prevenir el desarrollo irreversible de cambios físicos, co-morbilidades y el aumento en la mortalidad asociados a la evolución natural de esta enfermedad.

Materiales y métodos

Evaluamos retrospectivamente las historias clínicas de 154 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de acromegalia tratados en nuestro servicio en los últimos 17 años, 95 mujeres y 59 hombres, edad promedio 44 años (16-80 años). El diagnóstico de acromegalia fue confirmado por la falta de supresión de GH a menos de 1 ng/ml durante el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) y/o niveles elevados de IGF-1 para la edad y sexo del paciente².

Recibido: 7-I-2010

Aceptado: 30-IV-2010

Dirección Postal: Dr. Oscar D. Bruno, División Endocrinología, Hospital de Clínicas, UBA, Avenida Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4805-0631

e-mail: bodomingo@intramed.net

A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética nuclear (RMN), considerándose macroadenomas a aquellos tumores de más de 10 mm de diámetro. Se definió a un tumor como invasivo cuando existieron signos inequívocos de extensión dentro de uno o ambos senos cavernosos por RMN o hallazgo neuroquirúrgico, o cuando existió evidencia anatomopatológica de infiltración ósea o de la duramadre.

Se consideró que los pacientes presentaban criterios de remisión de la enfermedad cuando alcanzaron niveles de GH menores a 1 ng/ml durante el TTOG y/o niveles de IGF-1 dentro de los valores normales por edad y sexo². Debido a la diversidad de las técnicas empleadas, como consecuencia de la dispersión del sistema de salud argentino, los valores de IGF1 son representados en función del límite máximo de normalidad (LMN) para la técnica de medición utilizada.

Resultados

En nuestra serie de pacientes encontramos 25 microadenomas (16%), 109 macroadenomas (71 %), de los cuales 82 (75%) fueron tumores invasivos, un paciente presentó una silla turca aumentada de tamaño con un aracnoidocèle total y en 19 (12%) pacientes no tenemos registro adecuado del tamaño tumoral.

Dieciocho de 25 pacientes con microadenomas fueron intervenidos quirúrgicamente, 17 a través de un abordaje trans-esfenoidal y uno por vía trans-craneal, presentando criterios de remisión de la enfermedad 11/18 (61%). De los pacientes que persistieron con actividad de la enfermedad luego de la cirugía, dos fueron re-intervenidos sin lograr la remisión.

Del total de pacientes que presentaron macroadenomas, 105 fueron operados, 86 por vía trans-esfenoidal y 19 por vía trans-craneal, cumpliendo con criterios de remisión 25/105 (24%). Fueron reintervenidos 14 pacientes por persistencia de la enfermedad luego de la primera cirugía, logrando remisión 4 de ellos, con lo que se logró una remisión post-quirúrgica total en el 28% de los macroadenomas.

De los 19 pacientes de los cuales no tenemos registro del tamaño tumoral, 13 fueron sometidos a cirugía, 12 por vía trans-septoefenoidal (TSE) y 1 por vía trans-craneal

(TC), presentando criterios de remisión 4 de ellos (31%); 2 fueron reintervenidos persistiendo con actividad de la enfermedad (Tabla 1). En la Tabla 2 se comparan los resultados de remisión global obtenidos en 123 pacientes de esta serie (excluidos los 19 de quienes no tenemos información sobre tamaño e invasividad tumoral), con dos series de la literatura.

La radioterapia fue utilizada en 39/145 pacientes de quienes pudimos recuperar la información; en 38 de ellos se indicó radioterapia convencional como tratamiento complementario a la cirugía, debido a la persistencia de la enfermedad en actividad y en un paciente con un microadenoma se realizó radiocirugía estereotáctica con "γ-knife" como tratamiento inicial. En 26/39 pacientes irradiados se realizó un seguimiento a largo plazo presentando 17 de ellos (65%) criterios de remisión 18 a 192 meses luego de la radioterapia externa. En 42 pacientes se utilizó tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos (bromoergocriptina o cabergolina); en 7 de ellos se indicó como tratamiento de primera elección y en los 35 restantes como tratamiento complementario de la cirugía, cirugía más radioterapia, cirugía más análogos de la somatostatina o como tratamiento médico asociado cuando con análogos de la somatostatina solamente, no normalizaron los valores hormonales. En quienes se indicó tratamiento de primera línea con agonistas de la dopamina, 4 recibieron cabergolina y 3 bromoergocriptina, logrando un buen control bioquímico en 1/7 (14%). En aquellos pacientes en quienes el tratamiento fue complementario, 4/35 (11%) normalizaron el perfil bioquímico. La tasa global de control de la acromegalia con agonistas de la dopamina, ya sea como tratamiento de primera línea o como complemento a otros tratamientos, fue de 12% (5/42 pacientes).

Cuarenta y seis pacientes recibieron tratamiento médico con análogos de la somatostatina (octreotida o lanreotida). De ellos, 20 pacientes lo recibieron como tratamiento de primera línea, normalizando el perfil hormonal 11/20 (55%). En 26 pacientes se utilizaron análogos de la somatostatina como única droga luego de la cirugía,

TABLA 1.— Tasas de remisión quirúrgica en 136 pacientes acromegálicos

Tamaño tumoral	N	Primera cirugía		Segunda cirugía		Tasa de remisión %
		TSE	TC	TSE	TC	
Microadenomas	18	11/17	0/1	0/1	0/1	61
Macroadenomas	105	23/86	2/19	2/5	2/9	28
No referido	13	4/12	0/1	0/2	–	31
Tasa remisión global	136					32

TSE: transesfenoidal; TC: transcraneana

TABLA 2.— Comparación del resultado quirúrgico global (tasa de remisión en %) en 123 acromegálicos, en relación a tamaño tumoral, grado de invasión y criterio bioquímico de remisión, comparativamente a dos series de la literatura

N	Ahmed et al. ⁹ 139	Nomikos et al. ⁷ 532	Esta serie 123
Microadenomas	24%	27%	14%
Macroadenomas	76%	73%	85%
Invasión	43%	27%	75%
Remisión	68%	57%	32%
Criterio bioquímico	Nadir GH < 0.8 ng/ml o promedio GH < 2 ng/ml durante TTOG o en 24 hs.	IGF-1 normal GH-TTOG < 1.0 ng/ml GH basal < 2.5 ng/ml	IGF-1 normal GH-TTOG < 1.0 ng/ml

GH: growth hormone; IGF1: insulin growth factor 1; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

lográndose el control bioquímico de la enfermedad en 9/24 (37.5%), y en 2 pacientes asociados a tratamiento con cabergolina, de los que sólo uno normalizó valores de IGF-1. La eficacia de los análogos para el total de 46 pacientes fue de 45.7%. Debido a la falta de respuesta a los tratamientos convencionales, 2 pacientes recibieron tratamiento con un antagonista del receptor de GH (pegvisomant), logrando uno de ellos normalizar las concentraciones plasmáticas de IGF-1. En el otro paciente el tratamiento fue interrumpido a los 11 días debido a una reacción cutánea severa en los sitios de colocación de la inyección.

Discusión

La acromegalia es una enfermedad crónica, de evolución lenta e insidiosa, cuyo diagnóstico definitivo se realiza habitualmente 5 a 9 años después de que el paciente comenzó con los signos iniciales. El retardo diagnóstico puede agravar las manifestaciones clínicas secundarias a la hipersecreción de GH, así como los síntomas locales por crecimiento del tumor. Estos síntomas locales son relativamente frecuentes debido a que aproximadamente el 80% de los tumores son macroadenomas³.

El incremento en la morbilidad y mortalidad asociadas a la acromegalia con respecto a la población general se debe no sólo al mencionado efecto de masa tumoral sino principalmente a las consecuencias metabólicas de la hipersecreción de GH. Publicaciones recientes 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, además de evidencia suficiente de que el óptimo control de la hipersecreción de GH puede reducir este riesgo significativamente⁴.

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son: a) disminuir los niveles de GH a menos de 1 ng/ml durante un TTOG, b) lograr un valor de IGF-1 dentro del rango de

referencia normal para la edad y sexo, c) eliminar o reducir la masa tumoral y prevenir su recurrencia, y d) preservar indemne tejido hipofisario sano con conservación de las funciones pituitarias. El fin último es el de mejorar las comorbilidades asociadas, especialmente cardiovasculares, respiratorias y metabólicas, tendiendo así a la normalización del riesgo de vida⁵. El tratamiento quirúrgico cumple un rol predominante en el manejo 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. Como resultado de las dificultades para definir la remisión endocrinológica post-operatoria y la variación de los criterios utilizados por diferentes investigadores, el logro de esos objetivos varía significativamente en las series publicadas por distintas instituciones⁶.

En nuestra serie, utilizando un criterio estricto de remisión, el resultado quirúrgico dependió ampliamente del tamaño del tumor al momento del diagnóstico. En la mayoría de los pacientes se utilizó la vía de abordaje TSE, indicándose la vía TC en aquellos casos de tumores de gran tamaño, con compromiso quiasmático significativo o con prolongación lateral que dificultaba su acceso por vía TSE. En los pacientes que presentaron microadenomas obtuvimos una remisión del 61%, mientras que en los macroadenomas fue del 28%. La tasa global de remisión quirúrgica en nuestra serie fue del 32%. Estos resultados globales son inferiores a los obtenidos por otros grupos; sin embargo, cabe destacar algunas diferencias de importancia que explican esas discrepancias.

Nomikos et al.⁷ notificaron en 506 pacientes operados por vía trans-esfenoidal una tasa de remisión del 75.3% para los microadenomas, disminuyendo al 0% para el caso de adenomas gigantes, mientras que Sheaves et al.⁸ utilizando como criterio de remisión una GH < 5 mU/l, reportaron en 101 pacientes una remisión en 61% en pacientes con microadenomas pero sólo en 23 % en pacientes con macroadenomas. Ahmed et al.⁹ reportan elevadas tasas de remisión global que relacionan con

la experiencia del cirujano. De et al.¹⁰ utilizando los mismos criterios de remisión que en nuestra serie en 100 pacientes evaluados, obtuvieron remisión en el 79% de los microadenomas comparado con el 56% de macroadenomas, pero solamente cumplieron con los criterios el 28% de los pacientes portadores de macroadenomas con extensión extraselar. Comparando nuestros resultados quirúrgicos con aquellos obtenidos por Ahmed et al.⁹ y Nomikos et al.⁷, puede observarse en la Tabla 2 que nuestra menor tasa de remisión post-quirúrgica está probablemente vinculada con el mayor número de macroadenomas que de microadenomas y por el mayor grado de invasividad de los mismos así como, en parte, por los diferentes criterios bioquímicos de remisión empleados. Estas diferencias pueden deberse a la existencia de un sesgo de derivación ya que, en nuestro país, los casos más complejos son habitualmente referidos a centros con mayor experiencia neuroquirúrgica.

A pesar de los efectos adversos a largo plazo que la radioterapia podría producir¹¹, en 39 pacientes en quienes la cirugía no fue suficiente para controlar la enfermedad, indicamos radioterapia convencional fraccionada, y a un paciente en quien el abordaje quirúrgico estuvo contraindicado por compromiso óseo secundario a un síndrome de McCune-Albright, se le indicó radiocirugía con "gamma-knife". La remisión a largo plazo luego de radioterapia fue del 65.4% (17 pacientes de 26 de quienes se obtuvo información). Estos resultados son similares a los reportados por Jenkins et al.¹², quienes evaluaron el control bioquímico a largo plazo en 884 pacientes acromegálicos irradiados, obteniendo GH < 2.5 ng/ml en el 22% de los pacientes a los 2 años, 60% a los 10 años y 77% a los 20 años; con normalización de IGF-1 en el 63% de los pacientes a los 10 años.

En las últimas décadas se han desarrollado drogas altamente específicas y selectivas que han facilitado el manejo de pacientes con acromegalia activa persistente luego de cirugía o radioterapia, aunque actualmente se las recomienda como terapia médica primaria en pacientes con tumores irsecables o que se encuentren en malas condiciones clínicas¹³.

Los agonistas dopaminérgicos han sido utilizados para suprimir la secreción de GH en la acromegalia. En adultos sanos los agonistas de la dopamina aumentan la secreción de GH, pero en pacientes con acromegalia, paradójicamente, disminuyen las concentraciones de GH¹⁴. Con el uso de bromocriptina se suprime la secreción de GH en menos del 20% de los pacientes, mientras que con cabergolina se reducen los niveles de IGF-1 en el 30-45% de los casos. El efecto de estas drogas es dependiente de las concentraciones iniciales de IGF-1 y podría ser más importante en tumores co-secretores de prolactina¹³.

En nuestra serie utilizamos agonistas dopaminérgicos en 42 pacientes; como tratamiento de primera elección

en 7 con remisión en uno de ellos, y como tratamiento complementario en 35, de quienes se recuperó información en 29 con remisión en 4 de ellos, logrando una tasa global de control en el 14% de los pacientes. Si bien el control de la enfermedad con este grupo de drogas no es elevado, siempre es importante intentarlo, ya que en general tienen muy buena tolerancia y bajo costo.

Los análogos de la somatostatina han demostrado ser más eficaces que los agonistas de la dopamina en el control de la enfermedad. La octreotida y la lanreotida son octapéptidos cíclicos que inhiben la secreción hipofisaria de GH al unirse y activar especialmente a los subtipos 2 y 5 de los receptores de la somatostatina¹⁵.

Utilizamos análogos de la somatostatina como tratamiento de primera elección en 20/46 pacientes no seleccionados, logrando IGF-1 normal en el 55% de ellos (11/20). Datos similares fueron informados por Cozzi et al.¹⁶ quienes evaluaron en forma prospectiva durante un período promedio de 48 meses a 67 pacientes no seleccionados, logrando un control de GH e IGF-1 en el 56.7% de los mismos. En un estudio multicéntrico, Beva et al.¹⁷ informaron datos similares, normalizando 53% de los pacientes sus valores de IGF-1, luego de 48 semanas de tratamiento.

En aquellos pacientes en quienes utilizamos análogos de la somatostatina como tratamiento complementario a la cirugía, obtuvimos concentraciones normales de IGF-1 en el 38.5% de ellos (10/26), resultados similares a los reportados en la literatura^{3, 18}.

Los antagonistas del receptor de GH son una nueva alternativa de tratamiento médico para los pacientes acromegálicos, logrando la normalización de los niveles circulantes de IGF-1 en más del 90% de ellos¹⁹. El pegvisomant fue desarrollado para competir con la GH por la unión específica al receptor, evitando de esta manera su dimerización y la transmisión de señales, resultando en una síntesis disminuida de IGF-1. Nosotros utilizamos esta droga en dos pacientes, logrando en uno de ellos niveles de IGF-1 dentro de valores normales, debiéndose suspender en el otro debido a reacciones cutáneas severas que requirieron tratamiento médico²⁰. Dichas reacciones dérmicas están descritas con el uso de esta droga en el 11% de los pacientes, pero en general son leves, autolimitadas y no requieren tratamiento ni interrupción del uso de la droga²¹.

En conclusión, con las diferentes modalidades terapéuticas obtuvimos el control de la acromegalia en el 55.2% de los pacientes. Que aún persistan con la enfermedad en actividad el resto de los pacientes quizás se deba al gran porcentaje de tumores invasivos de nuestra serie y a la dificultad en el acceso a drogas que permitan el control del exceso de somatotrofina.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado inapropiadamente su trabajo.

Bibliografía

1. Alexander L, Appleton D, May R, Hall R, Ross WM, Wikinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 71-9.
2. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-17.
3. Freda PU. Acromegaly. Diagnostic Pitfalls. *The Endocrinologist* 2004; 14: 277-86.
4. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of Acromegaly. *Endocr Pract* 2004; 10: 213-25.
5. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 387-99.
6. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-8.
7. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379-87.
8. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 407-13.
9. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. 10. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 561-7.
10. De P, Rees A, Davies N, et al. Transsphenoidal Surgery for Acromegaly in Wales: Results based on stringent Criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3567-72.
11. Gittoes N. Pituitary radiotherapy: current controversies. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 407-11.
12. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 4: 1239-45.
13. Lee Vance M, Laws E. Role of medical therapy in the management of Acromegaly. *Neurosurgery* 2005; 56: 877-85.
14. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 713-35.
15. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013-8.
16. Cozzi R, Montini M, Attanasio R 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: 1397-1403.
17. Beva JS, Atkin SL, Atkinson AB et al. Primary medical therapy for Acromegaly: An open Prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4554-63.
18. Chanson P, Leselbaum A, Blumberg J, Schaison G. (French Multicenter Study Group on Lanreotide in Acromegaly) Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly: a 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. *Pituitary* 2000; 2: 269-76.
19. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett J, Melmed S. Growth Hormone Receptor Antagonist Therapy in Acromegalic Patients Resistant to Somatostatin Analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2958-61.
20. Manavela MP, Danilowicz K, Bruno OD. Skin reaction and fever after treatment with pegvisomant in a patient with acromegaly. *Clin Ther* 2010; 32: 246-9.
21. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *The Lancet* 2001; 358: 1754-9.

- - - -

Dedicatoria a los antepasados
1500-1900

[...]

*Al coronel Don Lorenzo Lugones,
que en el primer ejército de la Patria salió,
cadete de quince años, a liberrar naciones,
y después de haber hecho la guerra, la escribió.
Y como buen soldado de aquella heroica edad,
falleció en la pobreza, pero con dignidad.*

*Que nuestra tierra quiera salvarnos del olvido,
por estos cuatro siglos que en ella hemos servido.*

Leopoldo Lugones (1874-1938)

*Poemas solariegos, 1927. En: 26 poetas argentinos. 1810-1920. Selección de
Juan Carlos Ghiano. Buenos Aires: Eudeba, 1960, p 128*