



PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

¿ACROMEGALIA DOBLE? INFORME DE CASO

DOUBLE ACROMEGALY? CASE REPORT

Autores: Suselys Boffill Carbó,¹ Nedel Valdés Lorenzo,² Sergio Fernández García,³ Maryanely Pereda Pileta⁴

¹ Doctor en Medicina. Especialista de primer grado en MGI. Residente de Endocrinología. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: sbofill@nauta.cu

² Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: nedelv@infomed.sld.cu

³ Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Neumología. Máster en Ciencias en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: fernandez.sergito1976@gmail.com

⁴ Doctor en Medicina. Especialista de primer grado en MGI. Residente de Endocrinología Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: maryanely@infomed.sld.cu

RESUMEN

Qué aporta de nuevo el caso: lo interesante que aporta este caso es la infrecuente asociación entre tumor carcinóide bronquial y macrotumor hipofisario ambos productores de hormona de crecimiento y responsables de la génesis de la acromegalia manifiesta en esta paciente. Se presenta un caso clínico de una paciente femenina diagnosticada de tumor carcinóide bronquial izquierdo en el año 2006 en el servicio de neumología del Hospital Hermanos Ameijeiras con manifestaciones paraneoplásicas de acromegalia, que reingresa a los 10 años con recidiva de las manifestaciones de la enfermedad endocrina que se atribuyó inicialmente a la lesión pulmonar. *Principales síntomas clínicos:* manifestaciones respiratorias dadas por disnea, tos y esputos hemoptoicos. *Principales signos clínicos:* fascie acromegaloidea, manos y pies agrandados y dedos en salchicha. *Diagnósticos:* tumor carcinóide bronquial izquierdo y adenoma hipofisario productor de GH, a los que se le realiza neumectomía izquierda en el año 2006 y adenomectomía hipofisaria en el año 2018 respectivamente. *Resultados relevantes:* regresión del cuadro clínico, descenso de los niveles de GH y ausencia de lesión tumoral en los estudios imagenológicos. *Conclusiones:* es poco conocida en la literatura médica la asociación entre dos entidades clínicas concomitantes responsables de la acromegalia.

Palabras clave: acromegalia, tumor carcinóide bronquial

ABSTRACT

What the case brings again?: the interesting contribution of this case is the infrequent association between bronchial carcinoid tumor and pituitary macrotumor, both producers of growth hormone and responsible for the genesis of overt acromegaly in this patient. We present a clinical case of a female patient diagnosed with a left bronchial carcinoid tumor in 2006 in the pneumology department of the Hermanos Ameijeiras Hospital with paraneoplastic manifestations of acromegaly, which re-enters at 10 years of age with recurrence of manifestations of the endocrine disease. It was initially attributed to the lung injury. *Main clinical symptoms:* respiratory manifestations due to dyspnea, cough and hemoptoic sputum. *Main clinical signs:* acromegaloidea fascia, enlarged hands and feet and sausage fingers. *Diagnoses:* left bronchial carcinoid tumor and pituitary adenoma producing GH, which underwent left pneumectomy in 2006 and pituitary adenomectomy in 2018 respectively. *Relevant results:* regression of the clinical picture, decrease in GH levels and absence of tumor



PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

lesion in the imaging studies. *Conclusions:* the association between two concomitant clinical entities responsible for acromegaly is little known in the medical literature.

Key words: *acromegaly, bronchial carcinoid tumor*

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad crónica, clínicamente descubierta por vez primera por Pierre Marie en 1886. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) o somatomedina C, funciona como el principal intermediario del crecimiento anatómico y su exceso incrementa la morbimortalidad asociadas.¹

Se estima entre 38 y 69 casos por millón, y la incidencia anual de nuevos pacientes es de 3-4 por millón. El paciente con acromegalia universalmente se muestra entre los 40 y 50 años de edad, sin predominio entre el sexo masculino o femenino. Los adenomas pituitarios productores de GH (hormona del crecimiento) representan cerca del 4-16% de los casos, y estos tumores muestran una prevalencia del 16,7%. De todos los tumores hipofisarios la acromegalia no es de los más frecuentes, pero la sobreproducción de GH puede desencadenar aumento de crecimiento de manos y pies, nariz y órganos internos, evoluciona de forma insidiosa hasta llegar a ser un tumor de gran tamaño y origina cefaleas y trastornos visuales. Se puede presentar asociada a síndromes genéticos, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).²⁻⁶

Es rara la acromegalia por producción ectópica de GH en un tumor, en general son neuroendocrinos del pulmón e intestino superior. Su incidencia en el mundo está por debajo del 3%.⁷ Son más frecuentes, con una media del 5% aproximadamente, la secreción ectópica de GHRH (factor estimulador de la secreción de hormona del crecimiento) dentro de los cuales figuran el tumor carcinoide de pulmón, entre otros; siendo de ellos el más frecuente el tumor carcinoide bronquial.⁵⁻⁸

Los tumores carcinoideos de pulmón son poco frecuentes, se describe una incidencia anual entre el 3 y 5 %. Forman parte de los mal llamados adenomas bronquiales, ya que hoy se conoce que provocan tanto manifestaciones clínicas neoplásicas como paraneoplásicas. Se incluyen dentro de las lesiones tumorales APUD o apudomas. Las manifestaciones clínicas paraneoplásicas pueden anteceder, suceder o acompañar como único síntoma a la lesión pulmonar, en ocasiones sin síntomas respiratorios concomitantes, ya que la misma crece hacia la submucosa. Los carcinoideos bronquiales pueden ser típicos, los cuales no provocan manifestaciones secundarias o metastásicas y atípicos, los cuales sí las producen, pero en este caso regionales locales. Los estudios inmunohistoquímicos son los que permiten diferenciar los tumores carcinoideos de los de células no pequeñas o microcíticos, sin embargo desde el punto de vista clínico, la evolución natural de la enfermedad de estos últimos es mucho más tórpida.⁹

Para el diagnóstico de acromegalia se necesita la presencia de características fenotípicas propias, así como niveles aumentados de IGF-1. Además se caracteriza por la falta de inhibición de GH durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTG). Se debe realizar una imagen de resonancia magnética (RM) de la silla turca, pero la ausencia de adenoma en la RM no excluye la enfermedad ya que algunos pacientes con acromegalia poseen un tumor pequeño o indetectable, por lo que el diagnóstico es fundamentalmente bioquímico. Un valor de corte de GH de 1 µg / L en la prueba de supresión se ha utilizado tradicionalmente para su diagnóstico.¹⁰

La cirugía hipofisaria es el tratamiento de primera línea. Un proceder quirúrgico adecuado, que se relaciona con remisión endocrina post-operatoria y ausencia de tumor. De no ser así se debe recomendar tratamiento con análogos de la somatostatina.^{9, 11} La resección de la fuente ectópica; por otra parte; ya sea de GH o de GHRH, conlleva a la solución del cuadro clínico.⁸



PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Se trata de una paciente femenina, de 42 años de edad, de la raza blanca, de profesión ama de casa, con antecedentes patológicos personales de Asma bronquial persistente leve, sin tratamiento regular intercrisis; que ingresa por primera vez en el Hospital Hermanos Ameijeiras en el año 2006, en el servicio de Neumología, con el diagnóstico de Tumor Carcinoide Pulmonar Izquierdo con metástasis a ganglios hiliares y mediastinales y elementos clínicos tanto respiratorios como fenotípicos que hacían recordar una Acromegalia. Se realiza en ese momento Neumectomía izquierda, con evolución clínica, bioquímica e imagenológica satisfactoria. Sin embargo en abril del 2018 reingresa curada de su enfermedad respiratoria pero reaparecen los síntomas clínicos consistentes con una Acromegalia activa.

HALLAZGOS CLÍNICOS O DEL CASO EN ESTUDIO

Además de las manifestaciones clínicas desde el punto de vista respiratorio, caracterizadas por falta de aire a los esfuerzos y tos acompañadas de estrias de sangre; se observa la presencia fenotípicamente de alteraciones y deformidades de las partes acras; dadas por: engrosamiento de la piel, prominencia de los arcos superciliares y cigomático, macroquelia y macroglosia, voz cavernosa, agrandamiento de las manos (con presencia de “dedos en salchicha”) y de los pies.

En esa ocasión se decide interconsulta por vez primera con servicio de Endocrinología, realizándosele estudios bioquímicos e imagenológicos, correspondientes con la sospecha de una hipersecreción de GH; donde los estudios bioquímicos lo corroboran, con cifras elevadas de GH luego de la sobrecarga con glucosa, registrándose valores, a la segunda hora, superiores a los 40 ng/l, sin embargo no se visualiza tumor hipofisario que explicara dicha hipersecreción de hormona del crecimiento.

CALENDARIO

Se le realiza Neumectomía izquierda el 4 de septiembre del 2006, con biopsia de lesión pulmonar que confirma la presencia de un tumor carcinoide bronquial y se le indica radioterapia postquirúrgica, que completó en varias sesiones. Luego del tratamiento quirúrgico el cuadro clínico de la paciente detuvo su progresión y fueron disminuyendo los valores de GH en la prueba de tolerancia a la glucosa oral, hasta normalizarse hacia el año 2012, con cifras por debajo de 1,0 ng/l.

Los hallazgos en los estudios radiológicos y broncoscópicos y la buena respuesta en la clínica y hormonal al tratamiento, permitió concluir la presencia de un tumor carcinoide de pulmón con secreción ectópica de GH.

Teniendo en cuenta que la acromegalia, sea cual sea su origen, se trata de una enfermedad crónica, se siguió en consulta protocolizada de Endocrinología anualmente, con estudios bioquímicos e imagenológicos correspondientes, y llamó la atención que hacia mediados del 2013 los niveles de GH comienzan a ascender nuevamente y una vez más inician manifestaciones en la paciente como dolores articulares marcados y descontrol de las cifras tensionales. Debido a que la lesión inicial se localizaba a nivel del pulmón, se decide reevaluar por servicio de Neumología sospechándose una recidiva tumoral a este nivel. Se le realizan estudios complementarios correspondientes, descartándose una regresión del tumor, y se egresa por parte del servicio de Neumología.

PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

Se mantuvo en seguimiento por Endocrinología y hacia finales del 2017 las cifras de GH superaban los 45 ng/l; por lo que se decide su ingreso en el servicio para concluir protocolos de actuación. Durante su ingreso en abril del 2018, se corrobora la hipersecreción de GH y se decide realizar Resonancia Magnética Nuclear de Hipófisis de alto campo, visualizándose por primera vez la presencia de macrotumor a este nivel de aproximadamente 12 cm de diámetro.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Resumen de exámenes complementarios de interés

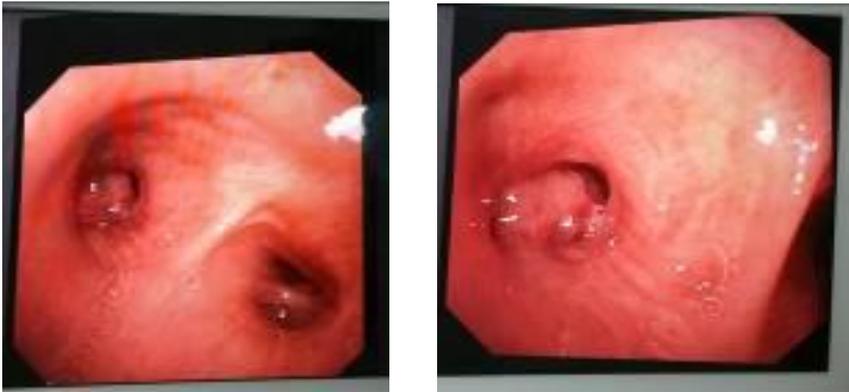


Figura 1. Broncoscopia. Lesión endobronquial, de aspecto tumoral, polipoidea, vascularizada, con pliegues mucosos longitudinales que se extienden hacia la misma y oclusión de la luz de un 70 % aproximadamente

TAC de hipófisis al diagnóstico (2006): Se realiza examen simple y EV de región selar, observándose silla turca vacía con densidad de -50 UH

PTG	2006	2012	2013	2015	2018	Postoperada 2018
Ayunas	4,5 ng/ml	1,0 ng/ml	4,46 ng/ml	2,25 ng/ml	15 ng/ml	1,03 ng/ ml
2 horas	45 ng/ml	0,9 ng/ml	15 ng/ml	18 ng/ml	57 ng/ml	0,47 ng/ml

RMN de hipófisis (2018): Se realizan cortes axiales y FLAIR T1 y T2, apreciándose que no existen alteraciones a nivel posterior. En región selar se observa glándula hipófisis aumentada de tamaño, heterogénea, que se comporta ligeramente hipertensa en T1 e isointensa en las otras secuencias que mide en su diámetro AP 12 mm de longitud y transverso de 18 mm que se extiende hacia seno cavernoso, abomba la silla turca e invade región supraselar hacia la cavidad izquierda y hacia arriba sin envolverla, estando en relación con macroadenoma de hipófisis.



PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

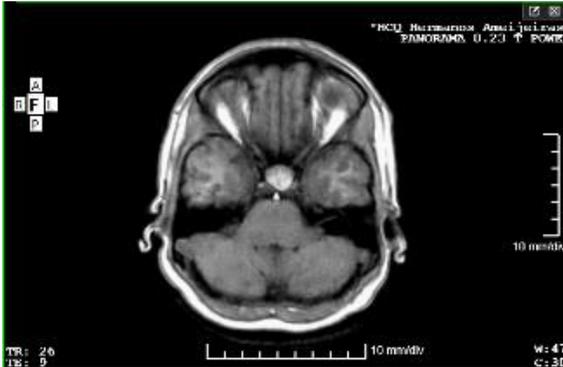


Figura 2: Resonancia Magnética Nuclear hipofisaria

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Una vez diagnosticada la lesión hipofisaria se decide interconsultar con servicio de Neurocirugía, se le realizó Adenomectomía quirúrgica por vía endoscópica endonasal en mayo del 2018; sin complicaciones postquirúrgicas importantes.

SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

Luego de que la cirugía fue evaluada, en un primer momento (al mes), con una evolución clínica, quirúrgica y bioquímica favorable; las próximas consultas se han hecho con un período de seis meses de intervalo entre cada una, donde se mantiene la enfermedad en vías de resolución y sin evidencias bioquímicas ni imagenológicas de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

La prevalencia estimada de la acromegalía es de 38 a 69 casos por millón, y la incidencia anual de nuevos pacientes es de 3 a 4 casos por millón. Según estos exhaustivos estudios realizados en países de Europa Occidental, se estima que en Estados Unidos se diagnostican cada año más de 1.000 nuevos casos de la enfermedad. En nuestro país aún se estudia la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las consultas protocolizadas.²⁻⁶

A pesar de que los adenomas hipofisarios productores de GH constituyen los segundos en frecuencia, después de los prolactinomas, y su expresión clínica característica es consecuencia de la exposición crónica y mantenida a concentraciones elevadas de GH; los tumores carcinoides de origen bronquial secretores ectópicos de GH son poco frecuentes, describiéndose en la literatura su incidencia por debajo del 3 % de los pacientes que sufren de dicha enfermedad.

La asociación entre este tipo de lesiones es mínima, con la presencia de 1 caso por cada 100 millones de habitantes, relacionado sobre todo en estudios de corte universal; a pesar de que los tumores carcinoides, por el origen embriológico de sus células, son productores de disímiles sustancias de naturaleza endocrina.



PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

Lo interesante en este caso clínico se relaciona con la evolución y forma de presentación de la enfermedad, expresándose en primer lugar con la presencia de un tumor carcinoide de origen bronquial secretor de forma ectópica de GH o GHRH, y luego con el desarrollo de un adenoma hipofisario productor de GH. Si se tiene en cuenta que las lesiones pulmonares bronquiales per se, son poco frecuentes, registrándose una incidencia anual por debajo del 5 %. Se ha considerado que dicha lesión hipofisaria al parecer pudiera ser secundaria a una hiperplasia de las células somatotropas, consecuencia de una exposición mantenida y prolongada a cifras elevadas de GHRH, de origen ectópico, elemento este que no se puede descartar del todo, en especial si se toma en consideración que los estudios inmunohistoquímicos que se realizan en nuestro medio dificultan diferenciar la naturaleza de la hormona que se encuentra en hiperproducción en las lesiones ectópicas.

Cabe destacar, que no se trata el adenoma hipofisario de una lesión secundaria; en primer lugar porque las metástasis hipofisarias son poco frecuentes, apenas descritas en la literatura y más llamativo aún, porque los tumores carcinoides bronquiales típicos no metastizan, y los atípicos producen manifestaciones secundarias regionales y locales.

De cualquier manera vale la pena el abordaje de casos clínicos de este tipo, que muestren que no siempre lo más frecuente es la forma en la que se presentan las enfermedades, que cada paciente merece un aparte en el afán de la confirmación inequívoca desde el punto de vista clínico y anatomopatológico, así como de tratamiento adecuado de un tumor hiperfuncionante, sea cual fuera su localización, mediante su extirpación quirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Ent A, et al. Imprinting of the Gs alpha gene GNAS1 in the pathogenesis acromegaly. J Clin Invest. [Internet] 2014 [consultado 2 Apr 2019]; 6 (31): [aproximadamente 24 p] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Weiss J, Wood A, Zajac J, Grossmann M, Andrikopoulos S, Ekinci E. Diabetic ketoacidosis in acromegaly; a rare complication precipitated by corticosteroid use. Diabetes Research and Clinical Practice. [Internet] 2017 [consultado 6 March 2019]; 30(8): [20p] Disponible en: <https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com>
3. Arellano S, Aguilar P, Mercado M, Vergara A. Consenso nacional de acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Endocrinología y nutrición 2017; 15:S7-S16.
4. Melmed S. Etiology of pituitary acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am [Publicación periódica en línea] 2016 [consultado 17 Janua 2019]; 21(6): [51p] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com>pii>
5. Fernández-Rodríguez E, Bernabeu I, Casanueva FF. Hipopituitarismo. Panhipopituitarismo. Medicine. [Publicación periódica en línea] 2015 [consultado 7 Feb 2019]; 11(13) : [81p] Disponible en: <https://www.medicineonline.es>es>
6. Sanchez G. Acromegalia: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Clínica de endocrinología y metabolismo. Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay 2016:1-13.
7. Muñoz del Castillo F y Jurado Ramos A. Abordaje endoscópico transeptal de los tumores hipofisarios. [Internet] 2017 [consultado 6 March 2019]; 4(54): [50p] Disponible en: <https://sciencedirect.com>pii>pdf>
8. Molitch ME. Pituitary Incidentalomas. Functional and morphological imaging of the endocrine system. [Internet] 2016 [consultado 7 Feb 2019]; 5(9): [70p] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>pub>
9. Harrison T. R, Fauci A. S, Kasper D. L, Hauser S. L, Jameson J. L, Lozcalzo J, et al. Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo. Harrison Principios de Medicina Interna. 18th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, N.Y. USA. Silverchair. 2012; 186.70.61.231.
10. Bidlingmaier M, Strasburger C. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. Pituitary. [Internet] 2007 [consultado 7 Feb 2019]; 10 (2): [aproximadamente 60p] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>m>
11. Nedel Valdés Lorenzo. Protocolización de la Asistencia Médica. La Habana. Ciencias Médicas. 2015; 405



PRESENTACIÓN O ESTUDIO DE CASO

Carta de declaración del autor o de los autores

La Habana, 20 de Junio del 2019

Dirigido a: Editora Ejecutiva de la RCTS

A continuación le anexamos los datos relacionados con la declaración del autor o los autores del trabajo titulado: "Acomegalia doble".

Enviado a la sección de la revista: Informe de caso.

El trabajo no ha sido enviado simultáneamente a otra revista: Si ___ No <u>x</u>	El trabajo es original e inédito: Si <u>x</u> No ___
Los autores ceden los derechos de publicación a la Revista Cubana de Tecnología de la Salud: Si <u>x</u> No ___	Existe conflicto de interés entre los autores: Si ___ No <u>x</u>
Novedad científica, aporte a la ciencia o importancia de esta publicación: Es poco conocida en la literatura médica la asociación de tumores carconiodes bronquiales productores de sustancias neuroendocrinas y tumores hipofisarios funcionantes; por lo que no deja de ser importante su pesquisa temprana con el objetivo de tratar oportunamente y lograr la curación del paciente.	
¿Cómo, desde su ciencia, contribuye al enriquecimiento de las bases epistémicas de Tecnología de la Salud ? Para llegar al diagnóstico de dicha enfermedad se necesitó el uso de medios de laboratorio clínico, estudios hormonales e imagenológicos; por lo que se trabajó en estrecha relación con estas especialidades de la Tecnología de la salud.	
Esta investigación es una salida de proyecto de investigación: Si ___ No <u>x</u>	
Contribución como autoría	Nombre de los Autores
Contribuciones sustanciales para la concepción o el diseño del trabajo.	Suselys Boffill Carbó Nedel Valdés Lorenzo
Adquisición, análisis o interpretación de datos.	Suselys Boffill Carbó Sergio Fernández García
Creación de nuevo software utilizado en el trabajo.	Maryanely Pereda Pileta
Ha redactado el trabajo o ha realizado una revisión sustancial.	Suselys Boffill Carbó
Aprobó el envío de la versión presentada (y cualquier versión sustancialmente modificada que implica la contribución del autor para el estudio).	Nedel Valdés Lorenzo Maryanely Pereda Pileta
Traducción de título y resumen	Suselys Boffill Carbó
Otras contribuciones (Cuál)	Sergio Fernández García
Todos los autores están de acuerdo con ser personalmente responsables de las propias contribuciones y las de los autores y garantizan que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo, incluso en las cuales el autor no estuvo personalmente involucrado, fueron adecuadamente investigadas, resueltas y la resolución fue documentada en la literatura: Si <u>x</u> No ___	
Todos los autores están de acuerdo con la versión final de la publicación: Si <u>x</u> No ___	
Todos los autores garantizan el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación y de publicación científica, así como de la bioética: Si <u>x</u> No ___	
Fecha de recibido: 20 de junio de 2019 Fecha de aprobado: 17 julio de 2019	
 <p>Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.</p>	