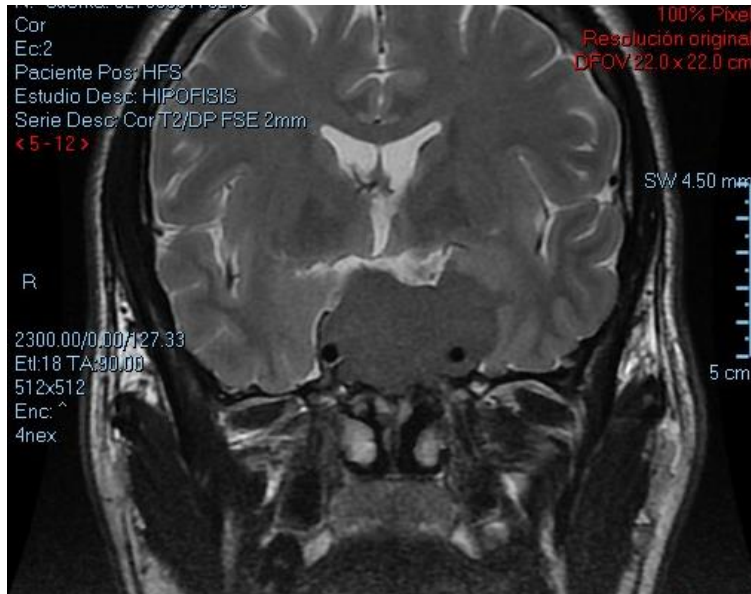


## Caso Clínico



### Resumen clínico

Esta resonancia magnética pertenece a un hombre de 32 años de edad, con más de 10 años de evolución de su padecimiento caracterizado por alteración de rasgos faciales, prognatismo, diástasis dental y cambios acrales. En el último año con disminución del campo visual de predominio derecho, rápidamente progresiva, lo que lo lleva a solicitar atención médica. A la exploración, con signos vitales normales y cambios físicos característicos, además de acantosis nigricans y anopsia derecha a la campimetría por confrontación. En estudios de laboratorio destaca IGF-1 en 995 ng/mL (82-246 para la edad y sexo), GH basal 785 ng/mL (0-3), con respuesta paradójica en la curva de supresión con glucosa y elevación hasta 1368 ng/mL a las 2 horas, prolactina en 64.59 ng/mL, resto de ejes hipofisarios normales, hipertrigliceridemia de 211 mg/dL y hemoglobina glucosilada de 6.2%.

1.- Los adenomas hipofisarios gigantes son aquellos que:

- a) Invaden la región supraselar
- b) Miden más de 4 cm
- c) Causan alteraciones visuales por contacto con el quiasma óptico
- d) Miden más de 10 mm

2.- La siguiente afirmación sobre los adenomas hipofisarios gigantes es cierta:

- a) Tienen mayor riesgo de malignidad por ser tumores invasores
- b) La resección transcraneal es el tratamiento de elección en todos los casos

- c) La cirugía debe ser lo más extensa posible para retirar la mayor cantidad de tejido tumoral y dejar bordes negativos
- d) Las posibilidades de remisión después de una primera cirugía son menores al 5%

3.- La elevación de prolactina en este paciente, permite considerar la siguiente opción terapéutica:

- a) Cirugía transcraneal extendida obligatoria
- b) Antagonistas del receptor de GH como pegvisomant
- c) Agonistas dopaminérgicos como cabergolina
- d) Radioterapia adyuvante

Dra. Bernardette Rivas-Gómez.

Residente de Endocrinología de 2º año.

INCMNSZ.

Revisó: Dr. Alfredo Reza/Dr. Daniel Elías.

### **Retroalimentación:**

En la imagen se muestra un adenoma hipofisario con extensión intra, para y supraselar que ocupa prácticamente toda la silla turca con extensión hacia ambos senos cavernosos que mide 50 x 39 x 35 mm. Los adenomas hipofisarios se denominan gigantes cuando miden más de 4 cm en su diámetro máximo. Si bien el 75 a 80% de pacientes con acromegalia se presentan con macroadenomas, la presentación de un adenoma hipofisario gigante productor de GH es poco frecuente. La mayoría de estos adenomas gigantes resultan ser benignos, con características histológicas similares a los adenomas de menor tamaño, pero su tratamiento constituye un reto tanto médico como quirúrgico.

Como sucede con este paciente, los adenomas gigantes suelen presentarse radiológicamente como tumores invasores con extensión extraselar y compresión de la vía visual, aunque por sus dimensiones y patrón de crecimiento, también pueden afectar otras estructuras como el hipotálamo, el clivus o el lóbulo temporal. Es más frecuente que estos tumores gigantes se presenten en personas más jóvenes, entre los 20 y 30 años de edad y que histológicamente tengan escasa granulación, niveles bajos de p21 y baja expresión de receptores de somatostatina tipo 2, lo que disminuye la respuesta al tratamiento médico.

Debido a la rareza de este tipo de tumores, no existe un claro consenso o algoritmo de tratamiento. La primer cohorte de adenomas hipofisarios gigantes productores de GH se publicó recientemente en la literatura (2015). Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 3 centros de Israel, un estadounidense y un brasileño.

En él, se describen las características clínicas, bioquímicas y respuesta al tratamiento de 34 pacientes (15 hombres y 19 mujeres) con adenomas gigantes productores de GH de un total de 762 pacientes con acromegalia dentro de sus registros, lo que corresponde al 4.5% del total de casos con acromegalia diagnosticada entre 1989 y 2014, con una media de seguimiento de 8.9 años.

En este estudio, la edad promedio al diagnóstico fue de  $34.9 \pm 12.5$  años y el tamaño promedio del adenoma al diagnóstico fue de  $49.4 \pm 9.4$  mm (rango 40 – 80 mm). 30 de los 34 pacientes presentaban invasión a senos cavernosos y 32 de 34 extensión supraselar. 29 pacientes (85%) presentaban síntomas visuales, sobre todo hemianopsia bitemporal.

La determinación más alta de GH que registraron fue de 1261 ng/mL y los niveles basales de IGF 1 se encontraron entre  $3.4 \pm 1.8$  veces el límite superior normal para la edad. Cabe señalar que en este paciente, la determinación de IGF 1 se encuentra 4.04 veces el LSN para su edad.

De los 34 adenomas gigantes, 8 eran co-secretores de prolactina, con determinaciones basales de esta última hormona en niveles entre 54 y 3600 ng/mL. Si bien la determinación en este paciente es de 64 ng/mL y es posible que esa elevación sea por compresión del tallo hipofisario, se ha observado una buena respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos como cabergolina en los adenomas con este patrón de secreción.

Hasta hace algunos años, el tratamiento habitual era la resección transcraneal, esto debido a la limitada visualización de estructuras más allá de la silla turca que provee el microscopio para la resección transesfenoidal. En las últimas dos décadas, la introducción del endoscopio en las cirugías transesfenoidales, ha permitido la resección de lesiones que abarcan más arriba de esta estructura, con una buena tasa de éxito.

Independientemente de si el tumor es productor, la meta principal de la cirugía en el caso de adenomas gigantes es la descompresión y alivio del efecto de masa, preservación o restauración de la función neurológica y descompresión hipofisaria para mejorar o preservar la función hormonal residual.

El abordaje endonasal transesfenoidal extendido ha tomado gran relevancia en los últimos años para el tratamiento de este tipo de tumores, y en muchos centros se ha establecido ya como el estándar de tratamiento, independientemente del tamaño, forma o invasión a estructuras vecinas por el tumor, sin embargo, el abordaje transcraneal todavía tiene su lugar en el tratamiento de adenomas con ciertas características, como en aquellos con involucro vascular o nervioso extenso.

Aunque el cirujano siempre debe intentar remover la mayor cantidad de tejido tumoral posible, es más importante no realizar más daño en este intento, ya que en la actualidad existen otras opciones terapéuticas que pueden ayudar al control a largo plazo.

En relación a la respuesta quirúrgica en los adenomas gigantes productores de GH, en el estudio que se comentó previamente, 33 de los 34 pacientes con adenomas gigantes fueron operados, el único que no requirió tratamiento quirúrgico, fue el paciente con un adenoma co-secretor (PRL 3600 ng/mL), ya que tuvo una adecuada respuesta al tratamiento médico. 13 de los pacientes requirieron de 2 a 3 cirugías y de estas, se realizaron 32 cirugías transesfenoidales y 7 transcraneales. Ninguno de los pacientes presentó remisión bioquímica después de la primera cirugía y solo 2 de los 13 pacientes que fueron re operados entraron en remisión.

Se puede concluir que los adenomas gigantes productores de GH son tumores invasores y que requieren tratamientos multimodales agresivos, ya que muestran poca respuesta a modalidades de tratamiento aisladas, logrando el control bioquímico en la minoría de ellos. Este hombre en particular, se llegó al consenso de iniciar tratamiento con cabergolina por tratarse probablemente de un tumor co-secretor. Se dejó una dosis inicial de 0.5 mg por semana con aumento gradual hasta 1.5 mg por semana, a lo que tuvo una excelente respuesta clínica con mejoría de los síntomas y de los campos visuales, lo que lo convierte en un caso de interés que permite explorar esta opción terapéutica en pacientes con adenomas gigantes co-secretores de hormona del crecimiento y prolactina.

## **Bibliografía**

Scacchi, M., & Cavagnini, F. (2006). Acromegaly. *Pituitary*, 9(4), 297-303. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-006-0409-4>

Shimon, I., Jallad, R., Fleseriu, M., Yedinak, C., Greenman, Y. and Bronstein, M. (2015). Giant GH-secreting pituitary adenomas: management of rare and aggressive pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*, 172(6), pp.707-713.

Cappabianca, P., Cavallo, L., de Divitiis, O., de Angelis, M., Chiaramonte, C., & Solari, D. (2015). Endoscopic Endonasal Extended Approaches for the Management of Large Pituitary Adenomas. *Neurosurgery Clinics Of North America*, 26(3), 323-331. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2015.03.007>

Cuevas-Ramos, D., Carmichael, J., Cooper, O., Bonert, V., Gertych, A., Mamelak, A., & Melmed, S. (2015). A Structural and Functional Acromegaly Classification. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(1), 122-131. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2468>

Abreu, A., Tovar, A., Castellanos, R., Valenzuela, A., Giraldo, C., & Pinedo, A. et al. (2016). Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*, 19(4), 448-457. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>