

Miocardopatía dilatada en paciente acromegálico: respuesta al tratamiento con octreótido

Andrea Sepúlveda N.^{1,2}, Daniela Ávila O.^{2,a} y Macarena Giácaman V.^{2,a}

Dilated cardiomyopathy in a patient with acromegaly. Report of one case

We report a 53 years old male with hypertension, chronic renal failure and obstructive sleep apnea syndrome. In 1995 he was subjected to a trans-sphenoidal surgical procedure for a pituitary tumor. He was admitted in the emergency room in 2008 for a congestive cardiac failure. A dilated cardiomyopathy and stage IV chronic renal failure were found. The echocardiogram showed a severely dilated left ventricle, moderate systolic dysfunction, with global diffuse hypokinesia and grade III diastolic dysfunction. The left atrium was severely dilated, with severe mitral insufficiency, mild tricuspid insufficiency and moderate pulmonary hypertension. A reactivation of his acromegaly was diagnosed, based on high growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF)-1 levels (12.7 ng/mL and 674 ng/mL, respectively). A CAT scan of the sellar region showed post-surgical changes and a soft tissue material with a diameter of less than 6 mm. Due to the concomitant medical problems, octreotide was chosen as treatment, observing a reduction in GH and IGF-1 levels. After six months of treatment, a new echocardiogram showed an important improvement of his cardiac function.

Key words: Acromegaly, octreotide, dilated cardiomyopathy.

¹Centro médico Endocrinológico Clínica Santa María.

²Universidad de los Andes.

^aInternas 7º año de Medicina.

Los autores que autorizan la publicación de este manuscrito declaran no tener conflictos de interés involucrados en este trabajo. Trabajo sin apoyo financiero.

Correspondencia:
Dra. Andrea Sepúlveda Nida
Clínica Santa María
Av. Santa María 0410
Teléfono: 02-9131008
Fax: 4613522
E-mail: easn5@yahoo.es

Recibido: 28 de noviembre de 2011
Aceptado: 27 de diciembre de 2011

Introducción

Las tasas de mortalidad en pacientes con Acromegalia son un 72% mayor respecto a la población general¹. La causa más frecuente de muerte es la cardiovascular². Dentro de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con Acromegalia se encuentran: Hipertensión Arterial (HTA), Enfermedad Coronaria, Arritmias Ventriculares e Insuficiencia Cardíaca Congestiva³. La Miocardopatía Dilatada, aunque rara, es posible en Acromegalia de larga evolución⁴.

Se revisará la historia clínica de un paciente con Acromegalia y Miocardopatía Dilatada, cuya función cardíaca se incrementó de forma importante, luego del tratamiento con Octeótido.

Caso clínico

El paciente es de sexo masculino, de 53 años con antecedentes mórbidos de HTA, Apnea Obstructiva del sueño en tratamiento con CPAP y Tabaquismo detenido hace 25 años. Sus antecedentes quirúrgicos son de Resección Tran-

sesfenoidal de Tumor Hipofisiario de 12 mm en 1995, tres hernioplastias y prótesis de cadera izquierda. El paciente se encontraba sin control de su Cirugía Hipofisiaria desde 1995.

Ingresa de urgencia en el año 2008 por Insuficiencia Cardíaca Congestiva, constatándose una Enfermedad Renal Crónica etapa IV y una Miocardopatía Dilatada. Se realizó un Ecocardiograma el cual reveló severa dilatación del ventrículo izquierdo (76/59 mm), Disfunción Sistólica Moderada, con hipokinesia difusa global, más acentuada en pared posteroinferior y Disfunción Diastólica grado III. El atrio izquierdo se encontraba severamente dilatado (57 mm), con Insuficiencia Mitral severa, Insuficiencia Tricuspidéa leve e Hipertensión Pulmonar moderada (55 mmHg). El Electrocardiograma mostraba crecimiento de ventrículo izquierdo y discretas alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular. La Tomografía Computada (TC) de Tórax mostraba derrame pleural bilateral, con aumento significativo del tamaño radiológico del corazón, concluyendo que los hallazgos eran compatibles con proceso congestivo pulmonar cardiogénico.

También se constató activación de su Acromegalia con niveles de GH de 12,7 ng/mL, con Glicemias de 89,3 mg/dL

Caso Clínico

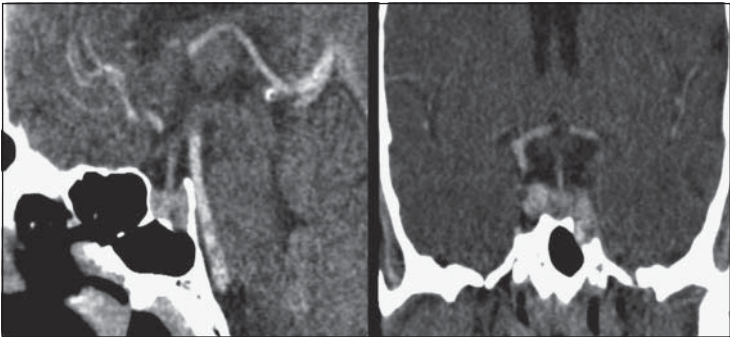


Figura 1. TAC de silla turca pre tratamiento.

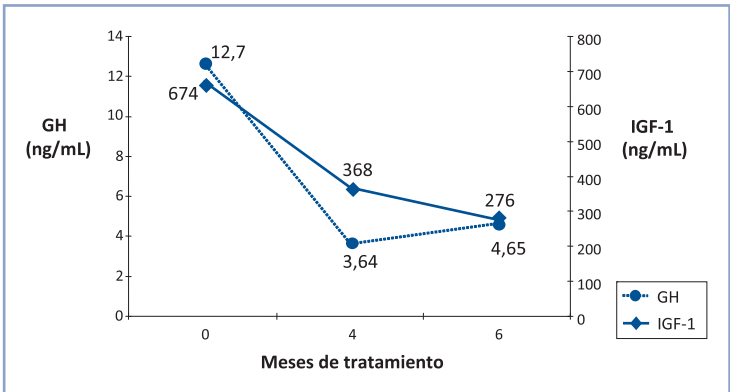


Figura 2. Gráfico de valores de GH e IGF-1 durante el tratamiento con otreótido.

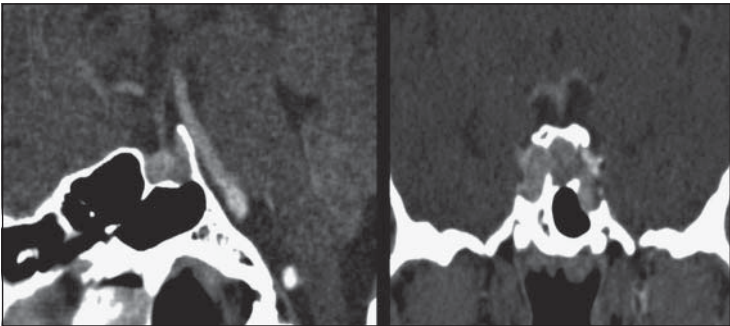


Figura 3. TAC de silla turca post tratamiento.

basal, 190,8 mg/dL a los 30 minutos, 214,5 mg/dL a los 60, 199,3 mg/dL a los 90 y 123,2 mg/dL a los 120 minutos; con un IGF-1 de 674 ng/mL (Valor normal para edad: 87-238 ng/mL). No se pudo realizar una Resonancia Nuclear Magnética por el Gadolinio; por lo cual luego de ingresar a hemodiálisis se realizó un TC de silla turca (Figura 1). En ésta, se apreció sólo cambios post quirúrgicos en el piso selar y un material con densidad de partes blandas ocupando la logia selar, de diámetro cráneo-caudal de no más de 6 mm.

Respecto al cuadro clínico el paciente refiere disnea de esfuerzo al caminar, fatigabilidad y edema de miembros inferiores. Negó la presencia síntomas de Acromegalia desde la resección transesfenoidal.

En el examen físico se apreciaba una presión arterial de 90/65 mmHg, pulso de 76 por minuto, frecuencia respiratoria de 12 por minuto y un IMC de 26,0 kg/m². A la auscultación se apreciaba ritmo regular, soplo sistólico del apex, grado I/VI, irradiado levemente a la región axilar; a la palpación el apex se encontraba descendido y lateral a la línea media clavicular.

Los exámenes de laboratorio mostraron una Creatinemia de 7,42 mg/dL, en el Perfil Bioquímico destacaba Colesterol total de 255 mg/dL, Ácido Úrico de 7,8 mg/dL, Nitrógeno Ureico de 84,2 mg/dL, Glucosa de 104,6 mg/dL y Fósforo de 5,57 mg/dL. El Perfil lipídico destacaba Triglicéridos de 214 mg/dL. El Hematocrito era de 31,3% y los Electrolitos Plasmáticos se encontraban en rangos normales.

El tratamiento farmacológico de este paciente consistía en Carvedilol 6,25 mg, Losartán 50 mg, Omeprazol 20 mg, Acetato de Calcio 667 mg, TOL 12® y Acido Fólico.

Se determinó comenzar terapia médica con Otreótido, hasta esperar mejores condiciones generales del paciente para realizar la cirugía Hipofisiaria. Luego de 4 meses de tratamiento, con 3 ampollas de Otreótido, los niveles de GH disminuyeron a 3,64 ng/mL y el IGF-1 a 368 ng/mL. Luego de 6 meses de tratamiento, 6 ampollas de Otreótido se obtuvo GH de 4,65 ng/mL e IGF-1 de 276 ng/mL (Figura 2).

En la Prueba de Supresión con Glucosa se obtuvo a los 30 minutos 3,26 ng/ml, a los 60 minutos 2,1 ng/ml, a los 90 minutos 1,63 ng/ml y a los 120 minutos 1,32 ng/ml. También se realizó una TC de región Selar y un Ecocardiograma de control. En la TC no se observaron variaciones significativas en relación al tamaño de la lesión (Figura 3). En el Ecocardiograma se apreció importante mejoría (Tabla 1), acercándose a parámetros normales; con un ventrículo izquierdo de 61/42

Tabla 1. Ecocardiograma pre y post tratamiento

Pre tratamiento	Post tratamiento
- Severa dilatación del ventrículo (76/59 mm) y atrio izquierdos (57 mm)	- Ventrículo izquierdo de 61/42 mm
- Fracción de eyección 40%	- Atrio izquierdo 33 mm
- Disfunción sistólica moderada, con hipokinesia difusa global y disfunción diastólica grado III	- Fracción de eyección de 56%
- Insuficiencia mitral severa, insuficiencia tricuspídea leve	- Insuficiencia mitral Leve
- Hipertensión pulmonar moderada (55 mmHg)	

Caso Clínico

Tabla 2. Hallazgos al examen físico y laboratorio, pre y post tratamiento

Hallazgo	Pre tratamiento	Post tratamiento
Presión arterial (mmHg)	90/65	100/70
Frecuencia cardíaca (por minuto)	76, regular	70, regular
Examen cardíaco	Apex descendido y lateral a la línea media claviclar Soplo sistólico del apex, grado I/VI, irradiado a la región axilar	Dentro de límites normales
GH (ng/mL)	12,7	4,65
IGF-1 (ng/mL)	674	276

mm, Atrio izquierdo 33 mm, Función Eyectiva de 56%, Índice de Masa 175 g/m² e Insuficiencia Mitral leve.

Respecto a la clínica, el paciente refirió que tenía la impresión de disminución del tamaño de sus manos, disminución de sudoración y la disnea de esfuerzo previa se mantenía, pero en menor grado y con esfuerzos mayores.

En el examen físico se constató una presión arterial de 100/70 mmHg, pulso de 70 por minuto, frecuencia respiratoria de 12 por minuto y un IMC de 25,5 kg/m². El examen cardiopulmonar se encontró dentro de los límites normales (Tabla 2)

Discusión

Esta enfermedad tiene varios efectos en la morfología y función cardíaca que son independientes de la coexistencia de HTA, sugiriendo la existencia de una Miocardiopatía Acromegálica específica⁵. Es frecuente la prevalencia de hipertrofia cardíaca en los pacientes con Acromegalia, siendo más frecuente en los pacientes mayores (74%) con una enfermedad de larga data. Sin embargo, también está en pacientes jóvenes (57%) lo que podría indicar que es un evento temprano, que empeora proporcionalmente con la duración de la actividad de la enfermedad⁶. En la histología es frecuente la presencia de fibras colágenas intersticiales y áreas de fibrosis; con métodos de Histoquímica se puede apreciar incremento de la apoptosis en los miocitos y en el intersticio⁷.

Las guías de consensos más recientes para el manejo de acromegalia sugieren la cirugía como la terapia de primera línea, con o sin combinación con tratamiento médico, radioterapia convencional y/o radiocirugía⁸. Sin embargo, hay estudios de la alta eficacia del tratamiento con Octreótido, tanto como de tratamiento primario como asociado a la cirugía, llegando hasta un 82,1% de valores normales de GH, IGF-1 y de disminución de tamaño del Adenoma^{9,10}. Esto coincide con los hallazgos en el paciente de este caso, excepto por la disminución del tamaño del Adenoma. Al diagnosticar la reactivación de su enfermedad no había visualización del Adenoma en TC, por lo que tampoco sería visible la disminución de su tamaño en una TC de control.

Colao et al, realizó un estudio prospectivo a 5 años en el cual se comprobó que la supresión de GH e IGF-1 con cirugía o cirugía más Octreótido fue seguido por una significa-

tiva mejoría de la actividad cardíaca e incluso recuperación total en la mitad de los casos estudiados¹¹. Hay estudios en los cuales se aprecia la mejoría de la función cardíaca^{12,13}, de la histopatología¹⁴ y de arritmias ventriculares¹⁵ luego de tratamiento con Octreótido como tratamiento primario o asociado a Cirugía Transesfenoidal. Tal como en el presente caso, Legrand et al, reportaron el caso de un paciente con severa Miocardiopatía Dilatada, que fue tratada con éxito luego de tratamiento con Octreótido, seguido por resección transesfenoidal del tumor¹⁶. Esto demuestra la posible reversibilidad de daño miocárdico, al disminuir la actividad de la enfermedad.

No sólo existe evidencia de incremento de la función cardíaca, sino que se ha visto mejoría de los riesgos cardiovasculares con control bioquímico parcial de Acromegalia; tales como Presión Arterial, Tolerancia a la Glucosa, Resistencia a la Insulina, Perfil Lipídico y en Índices de Coagulación e Inflamación, como Fibrinógeno, PAI-1 y t-PA¹⁷.

Por otro lado, el paciente presenta una Enfermedad Renal Crónica etapa IV, probablemente debido a una HTA no tratada adecuadamente. A diferencia de la Miocardiopatía con el Octeótido, la enfermedad renal persistió sin retroceso. El eje GH/IGF-1 estaría involucrado en el equilibrio hidroelectrolítico renal, la filtración glomerular y los procesos tubulares de reabsorción. Auriemma et al, apreciaron en un estudio de caso-control diferencias tanto funcionales (mayor Clearance de Creatinina, menor excreción de sodio y potasio, mayor microalbuminuria, entre otros) como de tamaño renal, en pacientes acromegálicos respecto a pacientes sanos¹⁸. También se ha descrito que los pacientes con Enfermedad Renal Crónica pueden presentar niveles elevados de GH que incluso no son suprimidos con carga de glucosa^{19,20}, asociado a niveles normales de IGF-1, lo cual se podría deber a una resistencia periférica a GH debido a disminución de número de receptores.

En el presente caso, se reportó una asociación no tan frecuente, como es Acromegalia con Miocardiopatía dilatada. Sin embargo, el resultado positivo que se obtuvo luego del tratamiento con Octreótido es consistente con lo encontrado en los estudios de la literatura. Es importante destacar que aunque el tumor inicial del paciente era de menor a 20 mm, debe insistirse en mantener un control permanente, debido a las complicaciones ya explicadas que conlleva el exceso de GH.

Caso Clínico

Todo esto motiva al diagnóstico precoz de esta enfermedad, ya que no sólo se trata de dar una mejor calidad de vida; sino que tratar de disminuir su alta mortalidad por causa cardiovascular.

Referencias bibliográficas

- Dekkers O, Biermasz N, Pereira A, Romijn J, Vandenbroucke J. 2008. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis J Clin Endocrinol Metab 93: 61-67.
- Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. 2004. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) Eur J Endocrinol 151: 439-446.
- Sacca L, Cittadini A, Fazio S. 1994. Growth Hormone and the Heart Endocr Rev 15: 555-573.
- Gómez-Barrado J, Turégano S, Marcos G, Porras Y. 2007. Dilated Cardiomyopathy in a Patient With Acromegaly: Echocardiographic Development After Treatment Rev Esp Cardiol 60: 213-214.
- López-Velasco R, Escobar-Morreale H, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. 1997. Cardiac Involvement in Acromegaly: Specific Myocardiopathy or Consequence of Systemic Hypertension? J Clin Endocrinol Metab 82: 1047-1053.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. 2004. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Endocr Rev 25: 102-152.
- Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, et al. 1999. Cell Death in Acromegalic Cardiomyopathy Circulation 99: 1426-1434.
- Kim MS, Jang HD, Kim OL. 2009. Surgical Results of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma J Korean Neurosurg Soc 45: 271-274.
- Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. 2006. 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 91: 1397-1403.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, et al. 2001. Long-Term Effects of Depot Long-Acting Somatostatin Analog Octreotide on Hormone Levels and Tumor Mass in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 86: 2779-2786.
- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, et al. 2001. Is the Acromegalic Cardiomyopathy Reversible? Effect of 5-Year Normalization of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Levels on Cardiac Performance. J Clin Endocrinol Metab 86: 1551-1557.
- Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, et al. 2003. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. Clin Endocrinol 58: 169-176.
- Myung-Woo H, Akira S, Yoshio S, Hiroyuki A, Katsura I, Rei T, et al. 2007. Resolution of acromegalic cardiomyopathy in mild acromegalic physical abnormality after short-term octreotide therapy Heart Vessels 22: 202-207.
- Bogazzi F, Di Bello V, Palagi C, Delle Donne MG, Di Cori A, Gavioli S, et al. 2005. Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. Clin Endocrinol 62: 590-596.
- Tachibana H, Yamaguchi H, Abe S, Sato T, Inoue S, Yamaki M, et al. 2003. Improvement of Ventricular Arrhythmia by Octreotide Treatment in Acromegalic Cardiomyopathy. Jpn Heart J 44: 1027-1031.
- Légrand V, Becker A, Pham VT, Demouun JC, Stevenaert A. 1994. Dramatic improvement of severe dilated cardiomyopathy in an acromegalic patient after treatment with octreotide and trans-sphenoidal surgery. Eur Heart J 15: 1286-1289.
- Delaourdis S, Efsthadiadou Z, Koukoulis G, Kita M, Farmakiotis D, Dara O. 2008. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. Clin Endocrinol 69: 279-284.
- Auriemma RS, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Grasso LF, Vitale P et al. 2010. The kidney in acromegaly: renal structure and function in patients with acromegaly during active disease and 1 year after disease remission. Eur J of Endocrinol 162: 1035-1042.
- Müssig K, Gallwitz B, Ranke MB, Horger M, Häring HU, Quabbe HJ. 2006. Acromegaly and end-stage renal disease: a diagnostic challenge. J Endocrinol Invest 29:745-749.
- Wong NA, Ahlquist JA, Camacho-Hübner C, Goodwin CJ, Dattani M, Marshall NJ, et al. 1997. Acromegaly or chronic renal failure: a diagnostic dilemma. Clin Endocrinol 46: 221-226.