

Hospital Clinico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

## **Cirugía transesfenoidal: primera opción de tratamiento para adenomas hipofisarios secretores de GH**

[Dr. Omar López Arbolay<sup>1</sup>](#), [Dr. Justo Luis González González<sup>2</sup>](#), [Dr. Osmany Morales Sabina<sup>3</sup>](#), y [Dr. Lorenzo Nedel Valdés<sup>4</sup>](#).

### **Resumen**

La elevación de los niveles de hormona del crecimiento (GH) promueve el crecimiento grotesco de partes acras (acromegalia) o incremento de la talla (gigantismo) según la edad, así como trastornos metabólicos de relevancia biológica. La adenomectomía selectiva clasifica entre las modalidades de tratamiento. El objetivo del presente trabajo fue evaluar los resultados del tratamiento microquirúrgico por vía transeptoefenoidal de los adenomas productores de GH en nuestro medio. Presentamos un estudio retrospectivo de pacientes intervenidos por vía transeptoefenoidal, por esta variedad de adenomas, en el servicio de neurocirugía del Hospital "Hermanos Ameijeiras" desde 1996 al 2003. Se analizaron edad, sexo, síntomas cardinales, imaginología, niveles hormonales, complicaciones y evolución posoperatoria. Resultó que las complicaciones relacionadas con el proceder quirúrgico no fueron relevantes y ninguna persistió más allá del mes. La diabetes insípida fue la más frecuente. Los síntomas mejoraron y los títulos de GH descendieron por debajo de los niveles de curación en el 58,06 % de los operados. Se concluye que la adenomectomía transeptoefenoidal es un proceder seguro y recomendable como tratamiento de elección en estos pacientes.

*Palabras clave:* Acromegalia, adenomectomía, curación, gigantismo, hormona del crecimiento (GH), transeptoefenoidal.

La elevación crónica y mantenida de los niveles circulantes de hormona de crecimiento (GH), *per se* o generador de síntesis y liberación de factores de crecimiento (somatomedinas), promueve el crecimiento grotesco y exagerado de partes acras y vísceras del individuo adulto tras el cierre de las epífisis, lo que origina acromegalia o gigantismo antes de dicho cierre<sup>1</sup>.

Datos epidemiológicos sugieren una prevalencia de 38-69 por millón de habitantes, con una incidencia entre 3 y 3,3 casos por millón anualmente<sup>2, 3</sup>.

Las modalidades terapéuticas disponibles son: cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico, todas parcialmente eficaces, pero ninguna completamente resolutive. Así, la elección del tratamiento debe individualizarse, y muchas veces la terapia combinada es mandataria.

En 1983 se inició en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", y de forma sistemática en Cuba, la microcirugía transeptoefenoidal, lo que convirtió el servicio de

neurocirugía de esta institución en el centro de referencia nacional en esta línea de trabajo. La extensa casuística acumulada desde entonces ha proporcionado amplia experiencia en su utilización y posibilitado su perfeccionamiento. El presente estudio persigue evaluar los resultados de la exéresis transeptoefenoidal de adenomas productores de GH durante esta última etapa de trabajo.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y lineal de los pacientes con adenomas hipofisarios productores de GH, intervenidos mediante abordaje transeptoefenoidal en el servicio de neurocirugía del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", desde enero de 1996 a diciembre del año 2003.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Clínica compatible con adenoma secretor de GH.
2. GH basal mayor de 5 mg/L, no suprimible a valor menor de 2 mg/L en prueba de tolerancia oral de glucosa por método de radioinmunoensayo.
3. Imagen compatible con tumor hipofisario en tomografía axial computadorizada (TAC) simple o con administración de contraste iodado.
4. Examen de la muestra mediante inmunohistoquímica, compatible con tumor hipofisario productor de GH.

Las variables estudiadas se operacionalizaron de la siguiente forma:

La edad en años cumplidos. El sexo en femenino y masculino. En cuanto a los síntomas cardinales se tomó en cuenta el síntoma o signo más importante referido por el paciente y que motivó la primera consulta, entre los cuales estuvieron: el crecimiento acral, la cefalea y los trastornos sexuales y visuales (campimétricos). La clasificación imagenológica de las lesiones se realizó por tomografía axial computadorizada (TAC), en microadenomas cuando medían menos de 10 mm y en macroadenomas si eran mayores. La clasificación hormonal de las lesiones se realizó sobre la base de la producción hormonal: secretores de GH si producían solamente hormona GH o mixtos si además de la GH producían alguna otra hormona. La evolución posoperatoria de los síntomas se realizó en la consulta de seguimiento a los 3 meses de operados, y estos podían comportarse de manera igual, mejor o peor, en dependencia de lo referido por el paciente en cuanto a los dolores óseos, la cefalea y los trastornos sexuales. Los trastornos visuales se evaluaron de igual manera pero teniendo en cuenta la perimétrica estática computadorizada. Los niveles de GH se obtuvieron mediante la dosificación de GH tras la sobrecarga oral de glucosa a los 120 mm, a los 3 meses de operados, y se tomó como criterio de curación la mejoría clínica y los niveles de GH < 2 mg/L. Siempre se utilizó el abordaje sublabial transeptal transesfenoidal microquirúrgico de *Jules Hardy*<sup>4</sup>.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos mediante encuesta confeccionada al efecto. Se emplearon tablas de 2 entradas para evaluar la asociación entre variables. Se consideró diferencia significativa cuando el Chi cuadrado mostró una  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron mediante porcentajes y el paquete estadístico SPSS/PC. Los resultados se exponen en tablas de distribución de frecuencia simple y de contingencia.

## Resultados

Se estudiaron 62 pacientes con diagnóstico de adenomas productores de GH, comprendidos en edades entre 15 y 65 años, de los cuales 57 desarrollaron acromegalia, y 5 con edades inferiores a 20, quienes presentaban gigantismo (tabla #1). El sexo femenino predominó con un 53,22 % (33 casos). Los adenomas productores solo de GH predominaron sobre los mixtos, y llegaron a sumar 51 casos (82,26). De igual manera, hubo predominio de los macroadenomas (38 pacientes: 61,3) sobre los microadenomas (24 pacientes: 38,7).

Tabla #1. Clasificación hormonal de los adenomas

Clasificación hormonal	No.	%
Productores de GH	51	82,26
Mixtos	11	17,74
Total	62	100

Fuente: Expedientes clínicos.

El síntoma más frecuente fue el crecimiento acral en 43 de los 62 pacientes (69,35 %) y también el de mejor evolución posoperatoria (81,39 de los casos mejoraron). De manera decreciente también motivaron la asistencia al facultativo la cefalea (12,90), los trastornos visuales campimétricos (11,30) y los trastornos sexuales (6,45) y solo la cefalea empeoró en 3 casos después de operados (13,04 de los que la padecieron). Todos los síntomas mejoraron en al menos el 50 % de los casos (tabla #2). Solo 4 complicaciones se presentaron como consecuencia de la cirugía. La diabetes insípida fue la más frecuente (tabla #3), la cual se presentó en 8 pacientes (12,9 %).

Tabla #2. Síntomas cardinales que motivaron la primera consulta y evolución posoperatoria n/62

Síntomas y signos	N = 62		Mejor	Evolución posoperatoria *Síntomas/signos		Igual		Peor	
	No.	%		No.	%	No.	%	No.	%
Crecimiento acral	43	69,35	35	81,39	8	18,60	0	0	
Cefalea	23	12,90	15	65,21	5	21,73	3	13,04	
Trastornos visuales	7	11,30	5	71,42	2	28,57	0	0	
Trastornos sexuales	6	6,45	3	50,00	3	50,00	0	0	

\* Porcentaje basado en el número de pacientes con el síntoma.

Fuente: Expedientes clínicos.

Tabla #3. Complicaciones quirúrgicas n/62

Complicaciones	No.	%
Fístula de líquido cefalorraquídeo	3	4,83
Diabetes insípida	8	12,90
Epistaxis	2	3,22
Sinequia mucosa nasal	2	3,22

Fuente: Expedientes clínicos.

El criterio hormonal de curación (tabla #4) se alcanzó en el 58,06 % de los casos (36 pacientes), con un índice superior para los microadenomas (70,83 % :17 pacientes) que para los macroadenomas (50,0:19 pacientes), los cuales fueron mayoritarios en la serie ( $p = 0,09$ ).

Tabla #4. Curación hormonal según PTG con GH y tamaño de la lesión

Niveles posoperatorios de GH	Microadenomas N = 24 (38,7 %)		Macroadenomas N=38 (61,3 %)		Total N = 62	
	No.	%	No.	%	No.	%
No normalizados (GH > 2 ng/mL)	7	29,17	19	50,0	26	41,94
Normalizados (GH < 2 ng/mL)	17	70,83	19	50,0	36	58,06

$p=0,09$

Fuente: Expedientes clínicos e historias ambulatorias.

## Discusión

Aunque la acromegalia, de pronóstico reservado y de curación dudosa, es una enfermedad rara, la hiperproducción de GH se manifiesta con más frecuencia tras el cierre de la epífisis de los huesos largos,<sup>4-7</sup> como se observó en la presente serie.

La diferencia entre sexos no es tan marcada entre los adenomas productores de GH, como se cita para las otras variedades histológicas<sup>7</sup>. Como en nuestro estudio, *Sheaves*<sup>7</sup> observó un predominio del sexo femenino; sin embargo, otros autores lo han observado en mayor proporción entre los varones<sup>6-9</sup>.

En nuestra casuística, los síntomas cardinales que motivaron la primera consulta del paciente fueron los secundarios al crecimiento acral seguidos de la cefalea, los trastornos visuales y los sexuales. Los trastornos visuales se observaron con mayor frecuencia en los macroadenomas y generalmente fueron trastornos campimétricos del tipo de las hemianopsias heterónimas bitemporales y las cuadrantanopsias. Sin embargo, aunque no tuvimos en la serie lesiones con marcado crecimiento supraselar, el

desarrollo insidioso y progresivo del cuadro clínico, la ubicuidad de los signos y síntomas como consecuencia de la hipersecreción de GH y la ausencia de especificidad de los trastornos observados, condicionó que el diagnóstico se hiciera cuando el cuadro ya era florido y los cambios somáticos marcados, en más de la mitad de los casos.

*Lombardi* reportó frecuentemente en estos pacientes una cardiomiopatía acromegálica específica con hipertrofia biventricular, disfunción y fallo cardíaco<sup>10</sup>. Lo mismo observó *Frustaci*<sup>11</sup>. Entre los pacientes de este estudio no registramos estas alteraciones.

Las alteraciones neurooftalmológicas en la presente serie fueron causadas por el efecto de masa del adenoma sobre el quiasma óptico y se tradujeron como alteraciones del campo visual en un bajo porcentaje de los casos (9,67). *Roval* reporta un 20 % de afectación del campo visual en acromegálicos, con franco predominio en aquellos cuyos adenomas tuvieron extensión supraselar<sup>12</sup>.

Posterior a la cirugía, la mayoría de los síntomas mejoraron, y tuvieron la mejor evolución en orden decreciente el cortejo sintomático asociado al crecimiento acral (dolores óseos y tumefacción de partes blandas), los trastornos visuales y la cefalea. Atribuimos la mejoría de los dolores óseos a la disminución de los niveles de GH circulantes, al cese del efecto compresivo del tumor sobre la vía visual, los trastornos campimétricos y al alivio de la hipertensión intraselar en el caso de la cefalea. Debemos recordar que por labilidad de las fibras nerviosas de la vía a nivel del quiasma y nervios ópticos, la evolución hacia la atrofia muchas veces no se logra detener cuando se ha iniciado. Pensamos que en los pacientes en los cuales empeoró la cefalea (3 casos), cierto exceso de material sintético, colocado precozmente en la serie en el interior de la silla turca como aracnoidopexia profiláctica del aracnoidocele secundario, con la consiguiente hipertensión intraselar relativa resultante, pudo influir en alguna medida. Posteriormente, con estos fines se comenzó a utilizar grasa subcutánea infraumbilical, de la cual una parte importante se reabsorbe.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico que presentaron nuestros enfermos fueron de poca trascendencia y todas se resolvieron en pocos días. La fístula de LCR no se extendió más allá del transoperatorio, lo que respondió dramáticamente al empaquetamiento selar con grasa autógena y al drenaje espinal continuo entre 3 y 5 días. No hubo ningún fallecido. *Sheaves* y *Long*<sup>7, 13</sup> han reportado como complicaciones sangrado del espacio subaracnoideo, lesión de nervios craneales y meningoencefalitis, complicaciones que no presentamos en nuestra serie donde sistemáticamente se empleó la antibioticoterapia profiláctica durante la inducción anestésica hasta las 72 horas del posoperatorio, lo que pensamos influyó en la no presentación de complicaciones sépticas del sistema nervioso.

Actualmente, la prueba diagnóstica de laboratorio por excelencia utilizada en nuestro centro es la respuesta de GH a la sobrecarga oral de glucosa.

Si bien es cierto que no existe uniformidad en cuanto a los criterios de curación, todos ellos giran alrededor de los valores bioquímicos circulantes. Algunos autores toman en cuenta los niveles de GH, tanto basal como tras la sobrecarga con glucosa,<sup>7-9,13-15</sup> y otros los niveles de IGF-1,<sup>6</sup> aunque por consenso internacional ambos métodos son importantes en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes postratamiento.

Según *Abe*, una GH basal menor de 4,5 mg/L a los 60 min de la remoción tumoral es indicativo de resección radical del tumor<sup>9</sup>. Para *Sheaves*<sup>7</sup> la persistencia de niveles elevados de GH es indicativa de actividad tumoral.

*Fahlbusch*<sup>15</sup> reporta un índice de curación de un 70 %, mientras que para *Su*<sup>16</sup> este fue del 72,5 y para otros como *Drange*<sup>17</sup> fue de un 35,0. Neurocirujanos como *Gittoes*<sup>18</sup> plantean que los resultados de su casuística se vieron influenciados por la experiencia de los cirujanos que realizaron las intervenciones quirúrgicas, y mostraron un porcentaje de curación de un 42 % cuando las operaciones fueron practicadas por cirujanos diferentes, contra un 64,0 cuando fueron ejecutadas por el mismo cirujano. *Gittoes*<sup>18</sup> obtuvo un índice de curación de un 86,0 para los microadenomas sobre 52,0 en los macroadenomas en una serie en la que todos los casos fueron operados por el mismo cirujano. *Fahlbusch*<sup>15</sup> mostró en su serie que la curación era mayor en los microadenomas (72,0) y menor en los macroadenomas (50,0) y solo un 17,0 en los adenomas gigantes. Esto coincide con lo observado por *Sheaves*<sup>7</sup> (microadenomas 61,0 y macroadenomas 23,0). Dichos resultados tuvieron muy estrecha relación con los niveles de GH preoperatorios y estuvieron influenciados por el tratamiento con octreotide en el preoperatorio, fármaco aun no disponible en el mercado cubano de medicamentos.

Entre nuestros casos la distribución de los adenomas con respecto al tamaño fue similar a la observada por *Attanasio* en 1999, quien reportó franco predominio de los macroadenomas<sup>8</sup>. Con el uso de la mejoría clínica como patrón, así como la disminución de la GH con la prueba de tolerancia a la glucosa a valores por debajo de 2 mg/L y con la cirugía solamente como proceder terapéutico, obtuvimos como índice total de curación un 58,06 %, (70,83 para los microadenomas y 50,0 para los macroadenomas), lo que se asemeja a las observaciones citadas con anterioridad. Todos los que no obtuvieron la condición de curados (41,93) fueron sometidos a tratamiento con cobaltoterapia externa. La no disponibilidad de análogos de las somatostatinas para terapéutica preoperatoria y posoperatoria en nuestro medio pudo haber influido negativamente sobre los resultados finales del tratamiento.

Las alternativas terapéuticas de que se disponen en la actualidad son variadas, lo cual significa que ninguna es totalmente efectiva. El patrón de crecimiento más frecuente de los adenomas productores de GH, tal y como ha sido referido en la literatura y observado por nosotros, consiste en la expansión de la lesión hacia delante de la adenohipófisis en el compartimiento anterior de la silla turca, o hacia la cavidad del seno esfenoidal, lo que hace el abordaje transeptoefenoidal particularmente útil para esta variedad de adenomas.

Son conocidas las ventajas de este abordaje en relación con la vía transcraneal para la exéresis de los adenomas hipofisarios, así como su menor morbimortalidad. Lo más racional hoy en día parece ser combinar la cirugía con otras modalidades terapéuticas, previa valoración individual de cada paciente.

La baja morbilidad y los resultados mostrados en el presente estudio, avalan el abordaje transeptoefenoidal en nuestro medio, como un método de tratamiento útil y confiable para los adenomas productores de GH.

## Summary

The elevation of the growth hormone (GH) levels enhances the grotesque growth of acral parts (acromegaly) or the increase of height (gigantism) according to age, as well as metabolic disorders of biological relevance. The selective adenotomy is among the treatment modalities. The objective of the present paper was to evaluate the results of the microsurgical transseptosphenoïdal treatment of the GH producing adenomas in our setting. A retrospective study of patients that underwent transseptosphenoïdal surgery for presenting this variety of adenomas at the neurosurgery service of "Hermanos Ameijeiras" Hospital from 1996 to 2003 was conducted. Age, cardinal symptoms, imaging, hormonal levels, complications and evolution, were analyzed. Complications related to the surgical procedure were not significant and none of them persisted more than a month. Diabetes insipidus was the most frequent. The symptoms improved and the GH titers were under the cure levels in 58.06 % of the operated on. It was concluded that transseptosphenoïdal adenotomy is a safe and recommendable procedure as an elective treatment in these patients

*Key words:* Acromegaly, adenotomy, cure, gigantism, growth hormone (GH), transseptosphenoïdal.

## Referencias bibliográficas

1. Gómez-Pan A, Diez JJ. Acromegalia. *Medicine* 1993;6(30):1285-93.
2. Minkowski O. Uber einen fall von akromegalie. *Berl Klin Wochenschr* 1887;24:371-4.
3. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjoegren B. Epidemiology and long term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327-335.
4. Landolt AM, Illig R, Zapf J. Surgical treatment of acromegaly. En: Lamberts SWJ (ed): Sandostatin in the treatment of acromegaly. Berlin: Springer-Verlag 1988:23-36.
5. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Acromegaly, the place of the neurosurgeon. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl 1):65-6.
6. Er LK, Chang TC, Lin SM, Huang KM, Chang CC. Factors affecting the outcome of surgical treatment of acromegaly. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(3):191-8.
7. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, et al. Outcome of transsphenoidal surgery using strict criteria for surgical cure. Oxford: *Clin Endocrinol* 1996;45(4):407-13.
8. Attanasio R, Oppizzi G, Lodrini S, Dallabonzana D, Barausse M, Orlandi P, et al. Neurosurgery restores late GH rise after glucose-induced suppression in cured acromegalics. *Eur J Endocrinol* 1999;140(1):23-8.
9. Abe T, Ludecke DK. Recent primary transnasal surgical outcomes associated with intraoperative growth hormone measurement in acromegaly. Oxford: *Clin Endocrinol* 1999;50(1):27-35.
10. Lombardi G, Di Somma C, Marzullo P, Cerbone G, Colao A. Growth hormone and cardiac function. París: *Ann Endocrinol* 2000;61(1):16-21.
11. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99(11):1426-34.

12. Rovoal O, Brezin AP, Feldman-Billard S, Luton JP. Goldman perimetry in acromegaly: a survey of 307 cases from 1951 through 1996. *Ophthalmol* 2000;107(5):991-7.
13. Long H, Beauregard H, Somma M, Comtois R, Serri O, Hardy J. Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *J Neurosurg* 1996;85(2):239-47.
14. Johnson MC, Codner E, Eggers M, Mosso L, Rodriguez JA, Cassorla F. Gps mutations in Chilean patients harboring growth hormone-secreting pituitary tumors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(3):381-7.
15. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Acromegaly, the place of the neurosurgeon. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl 1): 65-6.
16. Su C, Ren Z, Wang W, Yin Z, Wang R. Transsphenoidal microsurgical removal of GH-secreting pituitary adenoma in a report of 200 cases. *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1995;17(5):333-7.
17. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):168-74.
18. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly, the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 1999;92(12):741-5.

Recibido: 2 de mayo de 2004. Aprobado: 5 de septiembre de 2004.

Dr. *Omar López Arbolay*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Ciudad de La Habana, Cuba. Email: [arbolay@infomed.sld.cu](mailto:arbolay@infomed.sld.cu)

[1,2,3 - Especialista de I Grado en Neurocirugía.](#)

[4 - Especialista de I Grado en Endocrinología.](#)

[Indice Anterior Siguiente](#)