

caso clínico

Artritis reumatoide en paciente con acromegalia: un reto diagnóstico

Viviana Parra Izquierdo¹, Francy Cuervo², Miguel Tejada³, Sergio Mora⁴

¹Médica Internista, Reumatóloga, Gastroenteróloga, Clínica Palermo, Bogotá, Colombia.

²Médica Internista, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

³Médico Internista, Cardiólogo, Hospital San José, Bogotá, Colombia.

⁴Médico Internista, Reumatólogo, Hospital Universitario La Samaritana, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Palabras clave:
acromegalia, artritis reumatoide,
artropatía.

La acromegalia es una enfermedad crónica caracterizada por hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) y, en consecuencia, del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Es frecuente el compromiso articular por acromegalia causando importante morbilidad y discapacidad funcional, dado que la hormona de crecimiento genera directamente destrucción del cartilago y cambios óseos. La asociación de acromegalia con artritis reumatoide es muy rara, siendo para el clínico un verdadero reto su diagnóstico temprano e intervención farmacológica agresiva para evitar secuelas irreversibles propias de la artritis reumatoide. Presentamos el caso de una paciente en la quinta década de la vida con acromegalia de 10 años de evolución, secundario a un adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento y diagnóstico de artritis reumatoide temprana.

ABSTRACT

Key words:
acromegaly, rheumatoid arthritis,
arthropathy.

Acromegaly is a chronic disease characterized by hypersecretion of the growth hormone (GH) and the insulin-like growth factor-I (IGF-I). Frequently the joint is compromised by acromegaly, leading to significant morbidity and functional impairment, given that the GH directly generates bone changes and cartilage damage. The relation of acromegaly with rheumatoid arthritis is rare, making it a real challenge for the physician's early diagnosis and aggressive medical intervention in order to avoid irreversible effects common in rheumatoid arthritis. We report the case of a patient in the fifth decade of life with an evolution of 10 years of acromegaly, as a result of a pituitary adenoma, producer of the GH and early rheumatoid arthritis diagnose.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad crónica con compromiso multisistémico caracterizada por el aumento de la producción de GH e IGF-1¹. Se presenta principalmente en mujeres entre la segunda y tercera década de la vida. Las manifestaciones articulares son ampliamente descritas y se presentan hasta en el 50% de los pacientes al momento del diagnóstico incluyendo artropatía axial que involucra la columna lumbar y la artropatía periférica incluyendo el hombro, la rodilla, la cadera, la muñeca y articulaciones metacarpofalángicas (MCF)^{2,3}. Por lo general, se desarrolla a través de un proceso no inflamatorio, que por lo tanto es etiológicamente distinto del presentado en artritis reumatoide. La asociación entre acromegalia y artritis reumatoide es muy rara, y cuando se presenta es un reto diagnóstico para el clínico poder diferenciar el compromiso articular secundario al efecto de la hormona de crecimiento a nivel óseo y cartilaginoso del compromiso articular de etiología inflamatoria.

Caso clínico

Paciente de 49 años con antecedente de reciente diagnóstico de diabetes mellitus debutando con cetoacidosis diabética.

Refiere historia de 10 años de sensación de crecimiento en cara y nariz, aparición de diastema, imposibilidad para uso del anillo y aumento de talla de calzado (cambio más acentuado en los últimos 2 años). Desde hace 2 meses presenta edema en manos, artralgias de características inflamatorias con rigidez matutina de aproximadamente 30 minutos, compromiso de carpos, segundas metacarpofalángicas y rodilla izquierda. Asociado a esto presenta xerostomía, ciclos menstruales irregulares y bocio tiroideo (Figura 1).

Al examen físico se documentó: 8 articulaciones inflamadas y 6 dolorosas, sinovitis en rodilla izquierda con signo de tecla positivo, sinovitis en carpos y dolor en las primeras metacarpofalángicas, pinzamiento subacromial bilateral, y epicondilitis codo izquierdo. Acrocordones y acantosis nigricans (Figura 2).

En el contexto de poliartralgias inflamatorias con compromiso de grandes y pequeñas articulaciones asociado a síntomas sicca sin otros estigmas de enfermedad de tejido conectivo ni cambios cutáneos que sugieran esclerodermia, se considera posible cuadro de artritis reumatoide vs síndrome de Sjögren con compromiso articular inflamatorio, se inició DMARD con metotrexate y se solicitó resonancia de silla turca, radiografía de manos y exámenes de laboratorio iniciales.

A nivel articular se confirmó el diagnóstico de artritis reumatoide con factores de mal pronóstico (Tabla 1), los hallazgos radiográficos fueron disminución asimétrica

Figura 1. Signos de acromegalia. Macrognatia y diastema. (Fotos autorizadas por la paciente).



Figura 2. Manos y pies. Aumento de tamaño de dedos de la mano y de pies. (Fotos autorizadas por la paciente).



Figura 3. Radiografía comparativa de manos. Disminución de los espacios interfalángicos proximales de manera discreta. No se observan erosiones.



en la amplitud de los espacios articulares interfalángicos proximales y distales, con discreta esclerosis de las superficies articulares en estos niveles. Se descartó síndrome de Sjögren por biopsia de glándula salivar clase 0 en la clasificación de Chisholm-Mason. Durante el seguimiento, la clinimetría persistía elevada (DAS 28: 6,21) por lo que se adicionó antimalárico, dosis bajas de esteroide y se ajustó dosis de metotrexate.

Fue valorada por endocrinología, quien confirma diagnóstico de acromegalia secundaria a macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento soportado por un factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) elevado (Tabla 1 y Figura 2). Se solicitó el perfil hormonal completo. Se encuentra pendiente el procedimiento quirúrgico por parte de neurocirugía.

A nivel articular, el dolor de patrón inflamatorio se encuentra controlado con el tratamiento instaurado.

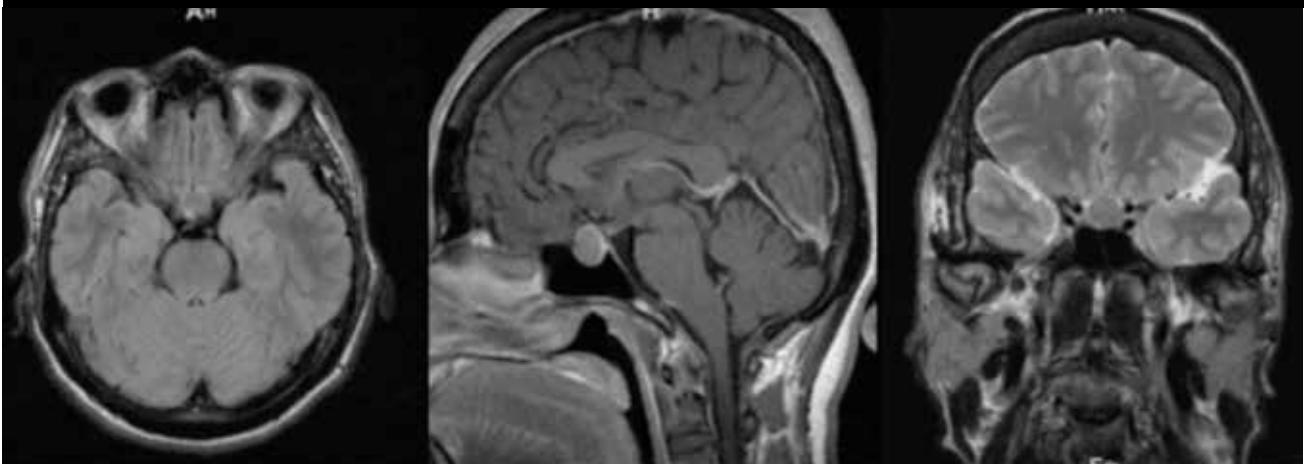
Discusión

La acromegalia es una endocrinopatía causada por hipersecreción de GH^{1,4}. La causa en más de 95% de los casos es un adenoma hipofisario, con algunos casos raros de

Tabla 1. Paraclínicos.

Examen	Reporte	Valor de referencia
HBA _{1c}	13,2%	
Cortisol PM	10,62	6,7 – 22,6 ug/dl
TSH	1,06	0,34 – 5,6 uUI/ml
T4L	0,94	0,6 – 1,2 ng/dl
Estradiol	41	43 – 211 pg/ml
PRL	7,17	3,34 – 26,7 ng/ml
FSH	16,7	3,4 – 33,4 mIU/ml
LH	2,49	14 – 95,6 mUI/ml
Hormona de crecimiento	16,7	ng/ml
IGF-1	Mayor a 1600	109 - 483 ng/ml
Factor reumatoide	137,1	0 – 20 UI/ml
Anticuerpos antipeptidos citrulinados		217,93
ANAS		Negativos
ENAS		Negativos
SCL 70	1,75	0 - 20 U/ml
PCR	5,36	0 – 10 mg/l
VSG	40	mm/h
Ecocardiograma transtorácico		Función sistólica ventricular conservada Cavidades derechas dilatadas Insuficiencia mitroaórtica catalogada como Grado I Insuficiencia tricuspídea Hipertensión pulmonar moderada PSAP: 42 mmHg
Electromiografía y velocidades de neuroconducción de miembros superiores		Neuropatía por atrapamiento del mediano izquierdo a nivel del carpo de carácter moderado

Figura 4. Resonancia nuclear magnética de silla turca. Lesión selar compatible con adenoma hipofisario de 17X16X26mm que desplaza el talo anterior, en contacto con el quiasma óptico.



producción neoplásica ectópica de GH u hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)¹.

Es una entidad rara con una prevalencia de 60 por millón e incidencia de 3 casos por 1 millón de personas⁴. La mortalidad es aproximadamente dos veces mayor que en la población general y es principalmente secundario al compromiso cardiovascular, cerebrovascular y respiratorio⁴⁻⁷. Las manifestaciones clínicas de la acromegalia progresan muy lentamente, por lo que pueden transcurrir más de 10 años desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En el momento del diagnóstico, cerca del 75% de los pacientes presenta macroadenomas hipofisarios, muchos de ellos con extensión paraselar o supraselar, por lo que la consulta del paciente puede deberse al efecto local del tumor y, en ocasiones, es el cambio en los rasgos físicos lo que motiva la consulta. El diagnóstico se realiza con cuantificación elevada del IGF-1 según la edad y género, y se corrobora con un nadir de GH mayor de 1 ng/ml a las dos horas de la ingestión de 75 g de glucosa. Se prefiere el tratamiento quirúrgico para la mayoría de los pacientes y el seguimiento es continuo con determinación de IGF-1, GH suprimida y resonancia magnética¹⁴.

El compromiso articular en la acromegalia es secundario al efecto del exceso de GH, que actúa sobre osteocitos, condrocitos y fibroblastos, estimulando el crecimiento progresivo de las partes acrales². La artropatía en la acromegalia se describió de manera clásica por Pierre Marie en 1886⁸. La patogénesis de la artropatía en acromegalia comprende dos mecanismos: el endocrinológico inicial y, posteriormente, el secundario a los cambios mecánicos. En primer lugar, en el curso precoz de la enfermedad, la elevación de la GH e IGF-1 promueven el crecimiento del cartílago articular y los ligamentos periarticulares, produciendo engrosamiento cartilaginoso y la congestión del espacio articular. En esta fase, hay ensanchamiento del espacio articular y periarticular con leve hipertrofia del tejido. Si a este punto de la patogénesis no se corrigen los niveles de GH, la artropatía será irreversible. La alteración de la geometría articular y los traumas intraarticulares repetitivos generan una respuesta reparadora exagerada que conduce a la formación de quistes y osteofitos que empeoran la mecánica articular; en este punto, la enfermedad adquiere las características de una enfermedad articular degenerativa y se caracteriza por el estrechamiento de los espacios intraarticulares, osteofitosis, y quistes^{9,10}. Por todo lo anterior, el dolor articular es uno de los síntomas que con más frecuencia afecta a los pacientes con acromegalia en el momento del diagnóstico y es la causa más frecuente de morbilidad e incapacidad. El dolor articular es el síntoma predominante en la acromegalia y la característica de éste es su emergencia con la actividad y la aparición de manera intermitente; sin embargo, dolor en reposo puede ser observado simultáneamente en el 20% de los pacientes. La inflamación articular y la rigidez también pueden ser síntomas comunes^{1,11}.

El dolor en el esqueleto axial es un síntoma ampliamente reconocido en acromegalia^{12,13}; está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes. En la imagenología de columna se observan osteofitos especialmente en la región anterior y la ampliación del disco intervertebral; adicionalmente la osificación de la superficie anterior de los cuerpos vertebrales es relativamente común y contribuye a aumentar su diámetro antero-posterior. El proceso de osificación puede disminuir el espacio del disco intervertebral semejando el síndrome de hiperostosis esquelética difusa idiopática (DISH)³. La columna lumbosacra es la articulación

axial que más frecuentemente se afecta¹³; sin embargo, también puede haber compromiso de articulaciones periféricas y dentro de las que más sobresalen están las rodillas, hombros, MCF e interfalángicas proximales (IFP)¹⁴. La artropatía no suele ser inflamatoria, aunque en etapas tardías de la enfermedad pueden aparecer características de osteoartritis. Los cambios radiológicos varían de acuerdo con el estadio de la artropatía: en una fase inicial, se produce el aumento del espacio articular por hipertrofia del cartílago hialino con engrosamiento de las partes blandas seguido de pérdida progresiva de cartílago y rasgos de artropatía degenerativa indistinguibles de la osteoartritis primaria¹. La artropatía puede revertirse mediante la normalización de los niveles de GH e IGF-1 en la fase inicial. Si la enfermedad se deja sin tratar durante mucho tiempo, las secuelas osteoarticulares no pueden ser modificadas¹⁵. Casi un tercio de los pacientes pueden presentar síndrome del túnel del carpo, el cual con frecuencia es bilateral y está producido por edema del nervio mediano en el túnel carpiano, más que por compresión extrínseca; es reversible con la normalización de GH e IGF-1¹⁶. En cuanto a la masa ósea se observa un incremento de la densidad mineral ósea, tanto en la columna vertebral como en el antebrazo y la cabeza femoral, excepto en pacientes hipogonadales¹⁷, en los que el déficit de esteroides sexuales contrarresta el efecto de la GH y sólo se encuentra osteopenia; sin embargo cuando se describen los problemas musculoesqueléticos en la acromegalia siempre se debe hacer hincapié en la importancia de las fracturas vertebrales que también pueden ocurrir como una complicación de la acromegalia. Las fracturas vertebrales requieren una atención especial, ya que pueden estar asociadas con deterioro de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Alta prevalencia de fracturas vertebrales fue observada en las mujeres posmenopáusicas y hombres con acromegalia, independientemente de la presencia normal o leve disminución de la densidad mineral ósea. La aparición de fracturas vertebrales fue relacionada con la actividad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades, tales como hipogonadismo y diabetes mellitus^{18,19}. En vista de la morbilidad y mortalidad significativas asociada con fracturas vertebrales y la incapacidad de la densidad mineral ósea para predecir el riesgo de fractura en pacientes con acromegalia, se debe tener una alta sospecha clínica, e incluso algunos autores sugieren la realización de un estudio radiográfico de la columna vertebral en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento para identificar fractura vertebral. Sin embargo, la radiografía a veces no evidencia claramente las fracturas y se debe realizar un estudio morfométrico²⁰.

Por otro lado, la artritis reumatoide es la enfermedad articular inflamatoria sistémica más común, caracterizada por una disregulación inmune a nivel de la membrana sinovial, con compromiso principalmente de articulaciones MCF e IFP de tipo simétrico. La asociación de acromegalia y artritis reumatoide ha sido raramente reportada en la literatura. Ozcar y cols.²¹ describió un hombre de 63 años de edad, con artralgiyas de cuello, muñecas bilateral, codos, hombros, IFP e inflamación de tobillo y MCP izquierda; los hallazgos radiológicos y clínicos confirmaron el diagnóstico de artritis reumatoide asociado a una artropatía acromegálica concurrente. Aydin y cols.²² reportó dos mujeres de 57 y 45 años con artralgiyas y sinovitis simétrica asociado a rigidez matutina en manos después del tratamiento óptimo de la acromegalia, con hallazgos radiológicos con disminución del espacio articular en ambas manos y anticuerpos anticitrulinas positivos. Del mismo modo, Read y cols.²³ reportó una mujer de 57 años

con artritis reumatoide seropositiva con diagnóstico de acromegalia 12 años después de la aparición de la artritis reumatoide. Miyoshi y cols.²⁴ describe una mujer de 70 años de edad con diagnóstico de acromegalia, quien en el postquirúrgico presentó normalización de los niveles de GH y posteriormente presentó artralgias de IFP, codo, hombro derecho y rigidez matinal, encontrándose factor reumatoide positivo asociado a edema de médula ósea y erosiones de carpos en resonancia. Sus síntomas mejoraron al iniciar manejo con corticoesteroides y metotrexate. El estudio más extenso sobre enfermedades reumáticas en pacientes con acromegalia fue realizado por Podgorski y cols.²⁵; en este estudio se diagnosticó artritis reumatoide seropositiva en un paciente con 45 años, dos pacientes con polimialgia reumática y un paciente con reumatismo palindrómico. En otro estudio, 40 pacientes con acromegalia presentaron síntomas articulares persistentes a pesar del tratamiento para la acromegalia: 1 paciente fue diagnosticado con artritis reumatoide, 1 con espondilitis anquilosante, y 1 con enfermedad de tejido conectivo no diferenciada²⁶.

Conclusión

Aunque las enfermedades degenerativas de las articulaciones se encuentran con frecuencia en pacientes con acromegalia, las enfermedades reumatológicas inflamatorias también pueden coexistir. Por tanto, todos los problemas musculoesqueléticos de los pacientes con acromegalia no deben ser atribuidos a cambios degenerativos de la acromegalia, y deben tenerse en cuenta las enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide dentro del diagnóstico diferencial, sobre todo en aquellos pacientes en los cuales los síntomas persisten a pesar del manejo médico y quirúrgico óptimo, dado que el tratamiento de la enfermedad inflamatoria tiene mejores resultados comparado con el tratamiento de la enfermedad degenerativa y, por tanto, si se modula la enfermedad articular inflamatoria se observarán cambios en calidad de vida y progresión de la enfermedad. Asimismo, la posibilidad de fractura vertebral no debe ser obviada en el caso de que un paciente con acromegalia presente dolor lumbar persistente. Por lo tanto, reumatólogos y endocrinólogos deben investigar más a fondo sobre los síntomas osteomusculoarticulares en los pacientes con acromegalia y realizar un enfoque multidisciplinario para reducir el diagnóstico erróneo de enfermedades articulares y vertebrales en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):555-74.
- Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marino V, Annecchino M, Ferone D, et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2121-5.
- Bluestone R, Bywaters EG, Hartog M, Holt PJ, Hyde S. Acromegalic arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(3):243-58.
- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
- Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003;24(3):272-7.
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730-4.
- Barkan AL. Acromegalic arthropathy. *Pituitary.* 2001;4(4):263-4.
- Barkan A. Acromegalic arthropathy and sleep apnea. *J Endocrinol.* 1997;155 Suppl 1:S41-4; discussion S5.
- Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(5):515-24.
- Killinger Z, Payer J, Lazurova I, Imrich R, Homerova Z, Kuzma M, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(4):713-20.
- Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2731-9.
- Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):598-603.
- Detenbeck LC, Tressler HA, O'Duffy JD, Randall RV. Peripheral joint manifestations of acromegaly. *Clin Orthop Relat Res.* 1973(91):119-27.
- Colao A, Pivonello R, Scarpa R, Vallone G, Ruosi C, Lombardi G. The acromegalic arthropathy. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(8 Suppl):24-31.
- Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med.* 2000;133(3):197-201.
- Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(1):59-65.
- Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4649-55.
- Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;29(5):535-59.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
- Ozcakar L, Akinci A, Bal S. A challenging case of rheumatoid arthritis in an acromegalic patient. *Rheumatol Int.* 2003;23(3):146-8.
- Aydin Y, Coskun H, Kir S, Yazici S, Kudas O, Gungor A. Rheumatoid arthritis masquerading as acromegaly recurrence: report of two cases. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2913-5.
- Read RC, Watt I, Dieppe PA. Rheumatoid arthritis and acromegaly--effect of growth factors on RA? *Br J Rheumatol.* 1988;27(3):242-3.
- Miyoshi T, Otsuka F, Kawabata T, Inagaki K, Mukai T, Kawashima M, et al. Manifestation of rheumatoid arthritis after transsphenoidal surgery in a patient with acromegaly. *Endocr J.* 2006;53(5):621-5.
- Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Stiel J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med.* 1988;18(1):28-35.
- Oruk G, Tarhan F, Argin M, Ozmen M. Is every joint symptom related to acromegaly? *Endocrine.* 2013;43(2):404-11.