

ASOCIACIÓN ENTRE CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ACROMEGALIA

PALOMA OCAMPO, JUAN MANUEL DUARTE, RICARDO BARCIA, CECILIA ARÉVALO

Departamento de Medicina, VI Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen La diabetes mellitus ocurre en cerca del 10% de los pacientes con acromegalia y es secundaria a la insulino resistencia causada por altos niveles de hormona de crecimiento. La cetoacidosis diabética ha sido descripta como una rara complicación de la acromegalia, resultado de una relativa deficiencia de insulina causada por exceso de hormona de crecimiento. Describimos el caso de un hombre de 38 años de edad que se presentó en el servicio de emergencias con historia de polifagia, polidipsia y poliuria con pérdida de peso de 6 semanas de evolución. Agregó en las últimas 48 horas náuseas, vómitos y dolor abdominal. A su ingreso, la glucosa plasmática fue 880 mg/dl, osmolaridad plasmática 368 mOsm/l, pH arterial 7.06 y bicarbonato plasmático 8.6 mEq/l. No tenía antecedentes personales ni familiares de diabetes. No se encontraron causas precipitantes de cetoacidosis. En el examen clínico presentaba características compatibles con acromegalia. La resonancia magnética nuclear mostró un macroadenoma pituitario y los dosajes de hormona de crecimiento fueron elevados. Luego de la resección del tumor, los niveles de glucosa plasmáticos resultaron normales. Este caso mostró la rara asociación de acromegalia con cetoacidosis diabética. La cirugía fue la modalidad definitiva de tratamiento.

Palabras clave: diabetes, acromegalia, cetoacidosis

Abstract *Association between diabetic ketoacidosis and acromegaly.* Diabetes mellitus occurs in nearly 10% of patients with acromegaly and is secondary to insulin resistance caused by high levels of growth hormone. Diabetes ketoacidosis has been described as a rare complication of acromegaly, resulting from a relative insulin deficiency caused by growth hormone excess. We described the case of a 38 year-old man who presented to the emergency room with a 6-week history of polydipsia, polyuria, polyphagia and weight loss. He also had nausea, vomiting and abdominal pain from two days before admission. His plasma glucose level was 880 mg/dl, plasma osmolarity 368 mOsm/l, arterial pH 7.06 and serum bicarbonate 8.6 mEq/l. At the clinical examination, he had features of acromegaly. Magnetic resonance imaging showed a pituitary macro adenoma and growth hormone dosages were abnormally high. After tumor removal, plasma glucose levels became normal. This case shows the rare association between diabetic ketoacidosis and acromegaly. Surgery, in this case, was the definite modality of treatment.

Key words: diabetes, acromegaly, ketoacidosis

La relación entre la acromegalia y el trastorno del metabolismo de los glúcidos es conocida desde hace muchos años. Inicialmente se postuló que el desarrollo de diabetes en acromegalia estaría causado por algún factor glicotrópico segregado por la glándula pituitaria anterior, o por un desequilibrio entre los sistemas antagónicos vaso-insular y simpático-adrenal debido al crecimiento de los órganos, causado por el exceso de hormona de crecimiento¹. Bernardo Houssay demostró el efecto diabetogénico de los extractos de hipófisis anterior y observó que la gravedad de la diabetes disminuía luego de la hipofisectomía anterior².

Sin embargo, la relación entre acromegalia y cetoacidosis diabética aparece con poca frecuencia en la literatura³⁻⁹. Describimos el caso de un paciente adulto con acromegalia que desarrolló cetoacidosis diabética.

Caso clínico

Hombre de 38 años de edad que comenzó su enfermedad un mes y medio antes de la consulta con polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. Dos días antes de su ingreso a nuestra institución presentó vómitos y dolor abdominal. No refirió fiebre, diarrea o constipación. En la evaluación inicial, los signos vitales fueron: presión arterial 100/70 mmHg, frecuencia respiratoria 18 por minuto, frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, temperatura axilar 36 °C, saturación de oxígeno 98%. El índice de masa corporal fue de 23 kg/m². El paciente estaba lúcido, sin otros datos positivos en los exámenes cardiovascular, respiratorio, abdominal y neurológico. No se encontraron hallazgos clínicos compatibles con infección concomitante.

Recibido: 22-VI-2017

Aceptado: 2-XI-2017

Dirección postal: Paloma Ocampo, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351 piso 10, 1120 Buenos Aires, Argentina
e-mail: palomaocampo@hotmail.com

Llamó la atención el engrosamiento de pies y manos, la macroglosia y la prominencia de los arcos superciliares. Los datos del laboratorio al ingreso se muestran en la Tabla 1.

No se encontraron antecedentes personales ni familiares de diabetes, ni otro antecedente médico de relevancia.

Se realizó una ecografía abdominal, la cual no mostró anormalidades. Se cultivaron muestras de sangre periférica que no evidenciaron crecimiento bacteriano. Con el diagnóstico de cetoacidosis diabética se inició tratamiento con un plan de hidratación parenteral y la administración de insulina endovenosa. Evolucionó con rápida resolución del cuadro. Los datos de laboratorio posterior al tratamiento indicado se detallan en la Tabla 1.

El dosaje de hormona de crecimiento (GH) así como el factor de crecimiento insulínico (IGF-1) se encontraron aumentados (GH: 192 ng/ml, VN: hasta 8; IGF-1: 393 ng/ml, VN 109-284). Se evidenció un déficit en los ejes tirotrófico y gonadotrófico: tirotrófina 1.44 μ UI/ml (VN: 0.35-4.94), triyodotironina 51 ng/ml (VN 58-159), tetrayodotironina 4.3 ng/ml (VN: 4.87-11.72), hormona luteinizante 1.1 mUI/ml (VN 1.5-9.3), hormona foliculoestimulante 4.1 mUI/ml (VN 13-70), testosterona total 1.81 ng/ml (VN 2.49-8.36). El resto

de los parámetros endocrinos no presentaron alteraciones: prolactina 4.9 ng/ml (VN 2.1-8.7), cortisol sérico 21.2 μ g/ml (VN 5.0-25).

El dosaje de péptido C fue de 3.5 ng/ml, encontrándose dentro de parámetros normales (VN: 1.1-5.0 ng/ml). El rastreo de anticuerpo anti GAD (glutámico ácido decarboxilasa) resultó negativo, mientras que el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1C) fue de 13.4%.

Una resonancia magnética nuclear de encéfalo evidenció un aumento en el tamaño de la glándula hipofísica, de 22 x 20 mm, con una ligera laterización del tallo hipofisario hacia la derecha así como convexidad del techo selar y descenso del piso, sin afectación vascular. Presentó realce heterogéneo luego de la administración del contraste (Fig. 1).

La campimetría visual computarizada y la tomografía de coherencia óptica (OCT) resultaron normales.

El paciente fue dado de alta con 1 U/kg/día de insulina s.c y levotiroxina 100 μ g/día. Más allá del diagnóstico de acromegalia, no se encontró ningún otro factor precipitante de la cetoacidosis. En las semanas posteriores evolucionó con reducción progresiva de los requerimientos de insulina. Se realizó exéresis transesfenoidal del macroadenoma hipofisario.

TABLA 1.— Resultados del análisis de laboratorio al ingreso y a las 24 horas posteriores al tratamiento de la cetoacidosis diabética

	Ingreso	24 h post-tratamiento
Hematocrito (%)	49	35
Recuento glóbulos blancos/mm ³	23 700	7570
Recuento de plaquetas/mm ³	277 000	167 000
Glucemia (mg/dl)	880	280
Uremia (mg/dl)	71	21
Creatinemia (mg/dl)	1.87	0.45
Sodio plasmático (mEq/l)	147	139
Potasio plasmático (mEq/l)	5.5	3.8
Cloro plasmático (mEq/l)	94	98
pH arterial	7.06	7.36
Bicarbonato arterial (mEq/l)	8.6	20
Anión GAP (mEq/l)	45	15
Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)	368	306
Hemoglobina A1c	13.4	—

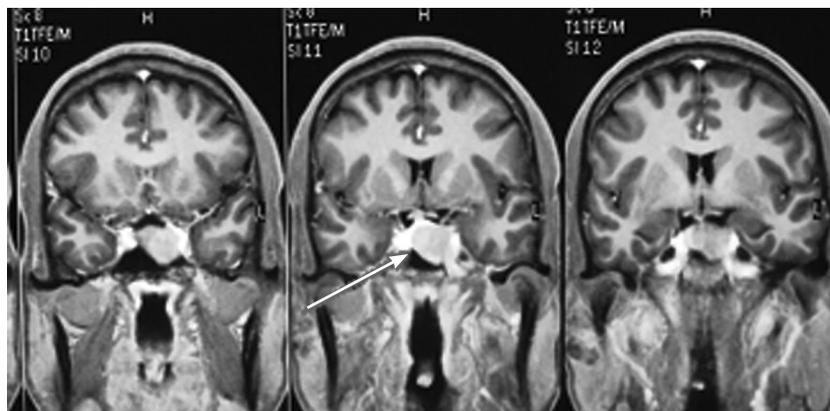


Fig. 1.— RNM de encéfalo con imagen compatible con macroadenoma hipofisario

Luego de la cirugía no requirió ningún tratamiento hipoglucemiante. Los valores de glucemia en ayunas se mantuvieron por debajo de 100 mg/dl y el dosaje de HbA1C, 8 semanas después de la cirugía, fue de 5.5%. Los resultados de anatomía patológica confirmaron el diagnóstico de macroadenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento.

Discusión

La presentación clínica de este caso fue compatible con una cetoacidosis diabética, que se confirmó por los datos de laboratorio. No se demostró la presencia de un factor precipitante que pudiera explicar la leucocitosis a su ingreso. La misma se resolvió paralelamente al cuadro de cetoacidosis. Las características fenotípicas nos indujeron a sospechar el diagnóstico de acromegalia, confirmada por estudios de laboratorio y de neuroimágenes.

La acromegalia es una enfermedad relativamente rara en la población adulta y puede estar relacionada con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. El exceso de la hormona de crecimiento provoca un aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis hepática, y se produce una subutilización de la glucosa por los tejidos, debido a la inhibición en la síntesis de glucógeno y el déficit en la oxidación de la misma⁷. Además, se estimula la lipólisis con el consecuente aumento de los ácidos grasos plasmáticos y mayor insulinoresistencia⁷. Por otra parte, en pacientes con acromegalia, se evidencia una reducción de la concentración del receptor de insulina, un aumento de los niveles plasmáticos de insulina y una falla en la afinidad de la misma por su receptor¹⁰.

El desarrollo de cetoacidosis diabética es frecuentemente encontrado como presentación diagnóstica en diabéticos tipo 1 y mucho menos en diabéticos tipo 2, en general asociado a algún factor precipitante. La presentación inicial asociada a acromegalia es extremadamente rara.

En el paciente diabético, el desarrollo de cetoacidosis se produce debido a un déficit absoluto o relativo de insulina en relación a un incremento de las hormonas de contrarregulación⁴, que provoca una aceleración de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la reducción de la utilización de la glucosa a nivel periférico. Al mismo tiempo, el aumento de la lipólisis y la reducción de la lipogénesis, aumentan la producción de cuerpos cetónicos¹¹.

Los pacientes con insulinoresistencia, incluyendo la DBT tipo 2, son relativamente resistentes al desarrollo de cetoacidosis. En aquellos con acromegalia, es probable que la prolongada hiperglucemia y la hiperlipidemia provoquen, debido a glucotoxicidad y lipotoxicidad sobre la célula beta pancreática, insulinoopenia transitoria que desencadene el cuadro de cetoacidosis⁷.

Balasubramanyan y col.¹² describieron los síndromes de diabetes propensos a la cetosis, los que se presentan con cetoacidosis diabética en ausencia de factores des-

encadenantes, sin el fenotipo típico de la diabetes tipo 1 autoinmune y con una evolución a la independencia de la insulina. Los clasificaron en A+β-, A+β+, A-β- y A-β+ según la presencia o ausencia de autoanticuerpos y presencia o ausencia de reserva funcional de las células β¹². Los pacientes con acromegalia y cetoacidosis diabética pertenecerían a la categoría A-β+ del síndrome de diabetes con propensión a la cetosis⁸.

En el caso aquí descrito no se evidenció la presencia de anticuerpos anti-GAD y la reserva insulínica se encontró preservada. La evolución fue favorable, con requerimiento de dosis decrecientes de insulina antes de la cirugía y la completa resolución de su diabetes luego de realizada la exéresis del tumor.

En conclusión, la cetoacidosis diabética es una rara complicación asociada a acromegalia y estaría causada por el síndrome de diabetes con propensión a la cetosis, categoría A-β+, con déficit relativo de insulina debido al exceso de hormona de crecimiento.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Coggshell C, Root HF. Acromegaly and diabetes mellitus. *Endocrinology* 1940; 26: 1-25.
2. De Herder WW. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect* 2014; R94-104.
3. Abrahamson MJ. Death from diabetes ketoacidosis after cessation of octreotide in acromegaly. *Lancet* 1990; 336: 348-9.
4. Katz JR, Edwards R, Khan M, Conway GS. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med J* 1996; 72: 682-3.
5. Erem C, Ersöz HÖ, Ukinç K, et al. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis, associated with *retinitis pigmentosa* and octreotide-induced bradycardia: a case report and review of the literature. *Endocrine* 2006; 30: 145-9
6. Chen YL, Wei CP, Lee CC, Chang TC. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 788-91.
7. Ali O, Banerjee S, Kelly DF, Lee PDK. Management of type-2 diabetes mellitus associated with pituitary gigantism. *Pituitary* 2007; 10: 359-64.
8. Palakawong P, Arakaki R. Diabetic ketoacidosis in acromegaly: a case report. *Endocr Pract* 2012; 1-15. [Epub ahead of print]
9. Yoshida N, Goto H, Suzuli H, et al. Ketoacidosis as the initial clinical condition in nine patients with acromegaly: a review of 860 cases at a single institute. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 127-32.
10. Muggeo M, Saviolakis GA, Businaro V, et al. Insulin receptor on monocytes from patients with acromegaly and fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 733-8.
11. Gosmarov AR, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. Ed. South Dartmouth (MA): Endotext (internet). MDText.com, Inc; 2000 Apr 12.
12. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe C, Maldonado M. Syndrome of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 292-302.