

21 DE JUNIO

DÍA MUNDIAL DE LA ACROMEGALIA

FASEN

Federación Argentina de Sociedades de  
Endocrinología

## ACROMEGALIA

*Dr Javier Herrera.*

*Médico endocrinólogo. Profesor adjunto de Endocrinología. Facultad de ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.*

Las enfermedades que alteran la apariencia física siempre han llamado la atención de los médicos y del público en general. Una de ellas, quizás la más notoria, es la acromegalia/gigantismo.

Es una alteración endocrina en la que, al menos en sus etapas iniciales, el paciente luce más cambiado que enfermo. Se trata de una entidad crónica, rara (prevalencia 30 – 50 casos cada millón de habitantes) con secuelas severas, que quita años de expectativa de vida. Se requiere un alto nivel de sospecha para diagnosticarla precozmente, sin embargo, esto es de suma importancia, dado que su morbilidad es muy significativa si se retrasa su diagnóstico. La enorme mayoría de los casos son secundarios a adenomas hipofisarios.

Ya en la mitología antigua hay gigantes, pero es en la edad moderna donde aparecen descripciones que claramente se ajustan a lo que hoy conocemos como acromegalia y gigantismo. En 1567 el médico holandés Johannes Wier describió detalladamente el caso de una mujer con gigantismo y amenorrea. Ensayó una explicación para la amenorrea. Un cuerpo tan grande necesita más sangre de lo habitual y el organismo no puede permitirse una pérdida sanguínea mensual.

En 1772, Nicolas Saucerotte reportó un caso compatible con acromegalia. En 1864 el neurólogo-psiquiatra Andrea Verga acuñó el término prosopoectasia (de prosopon: cara y ektasis: agrandamiento) para referirse a un cuadro de acromegalia.

No fue hasta 1886, en que el neurólogo francés Pierre Marie introdujo el término acromegalia, aludiendo a la hipertrofia de las extremidades. Marie y sus colaboradores reportaron la coexistencia de agrandamiento de la silla turca en pacientes con acromegalia. No estaba claro en esa época si esto era causa o consecuencia de la enfermedad. Si bien Marie no fue el primero en describir la acromegalia, fue quien recolectó en forma sistematizada información sobre pacientes afectados. Durante varias décadas, a la acromegalia se la conoció como Enfermedad de Marie, quien llegó a

conocer que había agrandamiento hipofisario en muchos casos (Figura 1). Sin embargo, la identificación de adenomas hipofisarios como causa de la enfermedad se produjo más tardíamente. En esa época se consideraba al agrandamiento hipofisario como parte de un proceso generalizado de hipertrofia de extremidades y órganos.

En 1887 Oskar Minkowski reportó agrandamiento hipofisario en autopsias de pacientes acromegálicos.

En 1892 Massalongo propuso que había una relación entre acromegalia y gigantismo, y en 1894 Tamburini reconoció que en pacientes con acromegalia podían coexistir hipo e hiperpituitarismo.

Ya en el siglo IXX pudo verse en circos a pacientes que sufrían gigantismo junto a casos de enanismo, virilización e hiperlaxitud ligamentaria (Figura 2). Al mismo tiempo, museos de ciencias naturales exhibían esqueletos de gigantes.

Inicialmente se creía que la acromegalia y el gigantismo eran cuadros totalmente distintos. Los trabajos del anatomista austríaco Karl Langer publicados en 1872 y las observaciones de su compatriota Maximilian Sternberg, entre otros, llevaron a considerar que la acromegalia y el gigantismo tenían un mecanismo patogénico común. En 1895, los médicos franceses Brissaus y Meige, ambos discípulos de Jean-Martin Charcot concluyeron que acromegalia y gigantismo coexistían en un mismo paciente que describieron: El gigante Jean-Pierre Mazas de 2.30 m. Empezó a ser evidente que las dos condiciones eran una misma patología pero que se presentaba a diferentes edades.

A partir de 1900 el patólogo alemán Carl Benda describió tumores hipofisarios formados por células eosinofílicas en pacientes acromegálicos.

En 1904 Launois y Roy publicaron una monografía sobre el caso del señor K, un paciente con rasgos acromegálicos en cuya autopsia se halló un gran tumor hipofisario con amplia extensión extraselar.

Harvey Cushing y Sir Arthur Keith, en 1909, consiguieron la autorización para examinar el esqueleto del gigante Charles Byrne de Littlebridge, (1761-1783), quien midió 2.31 m. Pudieron demostrar que la silla turca estaba agrandada. Ya en esa época, se había demostrado y difundido la relación entre tumores hipofisarios hiperfuncionantes y el cuadro clínico de acromegalia.

Recién en el año 1945 Cho Hao Li aísla la hormona de crecimiento y en el año 1979 se pudo medir el factor de crecimiento insulino-símil. Como suele ocurrir con las hormonas, se descubrió antes la función (actividad hormonal) que la estructura. Se trataba de lo siguiente: los cartílagos de ratas hipofisectomizadas captaban poco sulfato, pero el agregado de GH no mejoraba esa captación. En cambio, el agregado de suero de ratas sanas restauraba la captación de sulfato en los cartílagos (en esos sueros había somatomedina). En simultáneo a estos estudios, se demostró la existencia de actividad hormonal similar a la de la insulina que no era suprimida por anticuerpos anti-insulina (factores de crecimiento insulino-símil).

Antes de la creación del radioinmunoensayo, no se podía medir la concentración de las hormonas. En cuanto a la GH, se estimaba su actividad biológica en modelos animales, siendo muy utilizado el cartílago de ratas hipofisectomizadas.

En 1963 se logró disponer del primer radioinmunoensayo fiable para medir GH en sangre y se describieron los picos de secreción de GH, con intervalos en los que casi no se detectaba secreción hormonal. También es la época en que se prueba que la hipoglucemia desencadena liberación de GH y que esta liberación inducida por hipoglucemia no se produce si se realiza la sección del tallo hipofisario.

### ***La cirugía***

La cirugía es el tratamiento de elección de la acromegalia. El grado de éxito depende de la extensión del tumor y de la experiencia del cirujano. En los tumores que no son completamente resecables, igualmente es beneficiosa la reducción de masa tumoral (debulking). Esto mejora los síntomas debidos a efecto de masa y aumenta las chances de lograr normalización bioquímica con tratamiento médico y/o radiante.

Las primeras cirugías de tumores hipofisarios exitosas fueron realizadas en la primera década del siglo XX. Notablemente no existía en esa época el reemplazo corticoideo ni los antibióticos. La vía de abordaje sublabialtranseptoefenoidal fue utilizada inicialmente y luego reemplazada por la vía transcranial, retomándose en la década del 60 la técnica transeptoefenoidal. Ya en siglo XXI surgen numerosos avances tecnológicos como el abordaje endonasal endoscópico 2D que permite una visión más amplia del espacio sellar, la neuronavegación, la RNM intraquirúrgica, la ayuda del microdoppler, la miniaturización de los instrumentos quirúrgicos, la hemostasia con gel de trombina, entre otros. Recientemente aparece el abordaje endonasal endoscópico 3D.

Los tumores hipofisarios funcionantes como es el caso de la acromegalia son un gran desafío para el cirujano ya que pequeños remanentes pueden ser suficiente para mantener la actividad de la enfermedad. La mortalidad quirúrgica en grandes centros es menor al 1%. Los posibles efectos adversos de la cirugía incluyen hemorragias, daño del nervio olfatorio, infecciones, meningitis, fístulas de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida e hipopituitarismo.

### ***La radioterapia***

En 1909 Antoine Béclère realizó un tratamiento radiante en una mujer joven con acromegalia quien luego de varias sesiones refirió mejoría de su cefalea y de la visión. Recién en 1960 aparecen los primeros cálculos de la dosis mínima efectiva para tratar tumores hipofisarios.

Existen diferentes técnicas de administración de rayos, buscando la mayor efectividad en el tejido tumoral, con la menor exposición a tejidos vecinos (parénquima cerebral, parénquima hipofisario sano, pares craneales y vasos). En la llamada radiocirugía, los rayos gamma apuntan hacia el tumor desde muchos ángulos diferentes a la vez y envían una dosis grande de radiación al tumor en una sola aplicación.

La radioterapia se suele utilizar luego de una persistencia tumoral post cirugía, aunque también ha sido utilizada como tratamiento inicial. Existe una gran heterogeneidad de criterios entre expertos sobre el rol de la radioterapia. Tanto el efecto terapéutico como los efectos adversos aumentan en porcentaje mientras más años de seguimiento tiene la serie de casos en estudio. Su principal ventaja es la buena relación costo-efectividad y que puede llegar a ser un tratamiento curativo. Los efectos adversos severos son muy raros en la actualidad y pueden incluir daño de estructuras cerebrales o de pares craneales. Otros efectos adversos pueden ocurrir en el muy largo plazo, como la enfermedad cerebrovascular o la aparición de segundos tumores. El hipopituitarismo es el más frecuente de los efectos adversos y se considera más aceptable que los anteriores.

### ***Los agonistas dopaminérgicos***

En la década del 60, Flückiger, aisló la bromocriptina a partir de la ergocriptina. En la acromegalia no demostró gran efectividad como en los prolactinomas pero sí alguna mejoría clínica y bioquímica.

La cabergolina fue desarrollada por investigadores de la compañía italiana Farmitalia-Carbo Spa en Milán entre los años 1981 y 1982, quienes experimentaban con alcaloides derivados del ergot. Presenta mejor tolerancia que los agonistas dopaminérgicos precedentes (bromocriptina, lisurida, pergolida y quinagolida), mayor efectividad (aunque sigue siendo baja en acromegalia) y una posología más conveniente (una o dos tomas semanales en la mayoría de los casos).

Como monoterapia logra una normalización sostenida de los niveles de GH/IGF-1 en un porcentaje relativamente bajo de pacientes (15-30%), pero en esos casos el beneficio económico es muy grande, dado el alto costo de las otras opciones farmacológicas. Los pacientes que mejor responden a agonistas dopaminérgicos parecen ser aquellos que tienen niveles no demasiado elevados de GH/IGF-1 y los que portan tumores co-secretores de prolactina. La utilización de la cabergolina en la enfermedad de Parkinson, en dosis mayores a las habitualmente utilizadas en tumores hipofisarios, se ha asociado a fibrosis de válvulas cardíacas.

Tanto sus efectos adversos como terapéuticos pueden estar, en parte, asociados a la dosis acumulada, por lo que parece prudente (y factible con la informatización) llevar un registro de la dosis acumulada por cada paciente. Probablemente es una droga que se subutiliza en la actualidad. Es una droga relativamente económica y en general muy bien tolerada. Sus efectos adversos más comunes incluyen náuseas, cefalea, mareos, dolor abdominal e hipotensión ortostática. Rara vez pueden empeorar trastornos psiquiátricos preexistentes o aparecer comportamientos extraños, hipersexualidad, tendencia al juego y a las compras compulsivas. Cuadros que revierten al suspender la medicación.

### ***Los análogos de somatostatina***

En el año 1968, Krulich, Guillemin y colaboradores descubrieron que extractos hipotalámicos inhibían la secreción hipofisaria. Posteriormente aislaron la somatostatina, péptido que tenía acción antiproliferativa y antisecretora sobre las células productoras de

GH. El péptido natural tiene una muy corta vida media, y solo podía ser utilizado en infusión continua, con lo cual no era útil en la práctica clínica. La molécula de somatostatina fue modificada, surgiendo los análogos de somatostatina. En 1982 se obtuvo un octapéptido, el octreotide, que inhibía la secreción de GH. Inicialmente en formulaciones de aplicación subcutánea diaria; actualmente se dispone de análogos de somatostatina de acción prolongada que se administran por vía intramuscular, en forma mensual. La primera de estas formulaciones fue el octreotide LAR, compuesto de microesferas biodegradables que liberan octreotide. Luego fue desarrollado el lanreotide en micropartículas dispersas en un gel, lanreotide autogel.

El último análogo sintetizado, pasireotide, es más potente para frenar la secreción de GH que octreotide y lanreotide pero también presenta mayores efectos adversos, principalmente sobre el metabolismo de la glucosa, al suprimir más intensamente la secreción de insulina. Están en desarrollo nuevas formulaciones de análogos de somatostatina de mayor duración y análogos de administración oral.

Los análogos de somatostatina son en la actualidad los fármacos más utilizados en el tratamiento de la acromegalia. Son más efectivos que los agonistas dopaminérgicos, pero menos que el antagonista del receptor de GH para normalizar IGF-1. Se pueden utilizar como tratamiento de primera línea en casos de alto riesgo cardiovascular/anestésico o ante la negativa del paciente a ser intervenido o cuando no se dispone de un cirujano de hipófisis y se está a la espera de ser derivado. Con mayor frecuencia se utilizan luego de una cirugía que no logró remisión de la enfermedad. Constituyen un tratamiento crónico y de alto costo. No inducen apoptosis ni tienen efecto citotóxico. La reducción del tamaño tumoral puede ocurrir a expensas de disminución del tamaño de los gránulos de secreción y disminución del tamaño de las células tumorales. En un porcentaje muy pequeño de pacientes se ha observado recrecimiento tumoral luego de suspenderlos.

Cualquiera sea el tratamiento elegido para la acromegalia, si es exitoso, la disminución de los niveles de GH/IGF-1 se asocia a mejoría de la hipertrofia, el ritmo y la función cardíaca, disminuye la tensión arterial, disminuye la insulinoresistencia, mejoran los edemas articulares, disminuye el volumen de la lengua y del paladar blando, puede mejorar el SAOS, etc.

Los efectos adversos de los análogos están relacionados a sus acciones en el tracto digestivo: inhiben la secreción de hormonas pancreáticas e intestinales, disminuyen la motilidad intestinal y modulan el flujo sanguíneo intestinal y hepático. Pueden ocasionar dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, constipación o diarrea, en general leves. También pueden ocasionar litiasis biliar que en raros casos puede llevar a la pancreatitis.

Al asociar cabergolina a análogos de somatostatina se consigue un ligero mayor porcentaje de normalización bioquímica de GH/IGF-1 que con análogos en monoterapia.

Los porcentajes de normalización de GH e IGF-1 con un determinado tratamiento, a veces discordantes, varían según la selección de los pacientes, los criterios usados y los puntos de corte de niveles hormonales (que se modifican cuando se cambian los estándares). Hasta principios de los noventa, la GH se medía con los radioinmunoensayos clásicos,

que usaban anticuerpos policlonales. Luego se cambió a métodos tipo sándwich con anticuerpos monoclonales, lo que aumentó la sensibilidad y especificidad. Sin embargo, algunos ensayos medían una, otros varias y otros todas las formas moleculares de GH. En los últimos años se sugiere utilizar métodos que midan solo la forma de 22 kDa para homogeneizar resultados.

### ***El pegvisomant***

Fue descubierto en 1987 por John Kopchick y colaboradores en la Universidad de Ohio. En 2002 se aprobó su uso clínico. Es una molécula de GH modificada que se obtiene por ingeniería genética utilizando la bacteria E. Coli. Contiene polímeros de polietilenglicol que alargan su vida media plasmática. Tiene afinidad por el receptor de GH, al unirse al mismo impide su dimerización y la consecuente activación.

Un porcentaje significativo de pacientes acromegálicos no logra normalizar la hipersecreción de GH/IGF-1 a pesar de la combinación de cirugía, radioterapia (cuando se utiliza) y tratamiento con análogos de somatostatina. Hasta la llegada del pegvisomant, en esos casos, se optaba por aumentar las dosis de los análogos (más allá de la dosis máxima en que se comercializa cada análogo), acortar su intervalo de administración, combinar altas dosis de cabergolina o realizar re-intervenciones o re-irradiaciones. Todos estos procedimientos no estaban exentos de efectos adversos, a veces serios, y con ellos se lograban escasos resultados.

El pegvisomant es altamente efectivo en disminuir los niveles de IGF-1, no tiene acción sobre la masa tumoral. A diferencia del pasireotide, el pegvisomant no suprime la liberación de insulina. También es un tratamiento crónico de alto costo. Requiere monitoreo de la función hepática. Se han descrito reacciones cutáneas en los sitios de inyección.

### ***Desafíos***

En la actualidad continúa la investigación de nuevas drogas, nuevas técnicas quirúrgicas y de radioterapia que se dispondrán en el futuro. Pero hoy es un desafío de la comunidad médica y de las autoridades de los sistemas de salud, gestionar lo existente. Existen marcadas disparidades regionales en cuanto al acceso a medicamentos y a especialistas idóneos. Urge la creación de centros de excelencia en patología hipofisaria que reúnan los especialistas necesarios con la mejor tecnología disponible y la instauración de sistemas de derivación adecuados hacia los mismos.

Por último, pero no menos importante, tenemos el rol de las asociaciones de pacientes afectados por acromegalia. Las mismas tienen como objetivo dar soporte a los pacientes y divulgar la enfermedad para favorecer un diagnóstico temprano, donde las terapéuticas son más efectivas.

### **Lecturas sugeridas**

Wouter W. de Herder. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016; 103 (1):7-17.

Wass JA, Thorner MO, Morris DV, et al. Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Br Med J* 1977; (1): 875-878.

Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; (31):1133–1140.

Liu JK, Das K, Weiss MH. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2001; (95):1083–1096.

Van der Lely, Beckers, Daly, Lamberts y Clemmons. *Acromegaly. Pathology, diagnosis and treatment*. Ed Taylor and Francis, 2005.

Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen P et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2007; (157): 255-263.

Shanik MH, Cao PD, Ludlam WH. Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: a systematic review. *EndocrPract*. 2016; (3):350-6.

Pennacchietti V, Garzaro M, Grottoli S et al. Three-Dimensional Endoscopic Endonasal Approach and Outcomes in Sellar Lesions: A Single-Center Experience of 104 Cases. *World Neurosurg*. 2016;(89):121-5.

Melmed S, Bronstein M, Chanson P et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018; (14): 552–561.

Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant. Observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2018 (6):419-427.

Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): Review.



Figura 1: Pierre Marie examinando un paciente con gigantismo





*Figura 2: Barnum & Bailey Circus, famoso por exhibir personas con deformidades o problemas fisicos*