



21 DE JUNIO

“DÍA INTERNACIONAL DE LA  
ACROMEGALIA”



***Dra. Analía Pignatta***

*Ex- Residente de Endocrinología del Hospital de Clínicas "Jose de San Martín", UBA  
Medica de planta del servicio de Endocrinología en el Hospital San Juan Bautista, San Fernando del  
Valle de Catamarca  
Presidenta de SEMCA (Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Catamarca)  
Miembro de la Comisión de Formación Continua de FASEN*

A lo largo de la historia, las enfermedades que alteran el aspecto físico han despertado curiosidad en los humanos, y más aún, aquellas relacionadas con la talla y el crecimiento. El Gigantismo y la Acromegalia no sólo han fascinado a las personas en general, sino también a los médicos. La historia de la Acromegalia es un tanto paralela a la historia de la Endocrinología.

Si nos remontamos a miles de años atrás, la evidencia más temprana de Acromegalia, aunque con pobre veracidad, es la historia bíblica del gigante Goliat, que medía un equivalente a 2,74 metros.

En el legado egipcio, retratos en piedra del Faraón Akenatón (1372-1336 a. C.) perteneciente a la 18<sup>o</sup> dinastía, muestran rasgos típicos de Acromegalia.

En tiempos romanos, en las monedas de la época se destacaba el rostro de otro gigante que se destacó por su altura extraordinaria (2,6 m) y su asombrosa fuerza; el Emperador Cayo Julio Vero Maximino (217-238 d. C.), conocido como Maximino “El Tracio” de aspecto aterrador y tamaño colosal según decían las crónicas

La descripción inicial más confiable de Acro/Gigantismo, fue hecha en 1567 por el holandés Johannes Wier, médico y escritor, que se destacó por su trabajo en la lucha contra la persecución de los enfermos mentales. El describió una mujer que a los 14 años comenzó con amenorrea y un crecimiento exagerado, que con el tiempo le causó movimientos lentos y cambios faciales severos.

Entre fines del siglo XVIII y principios del XIX algunos gigantes se hicieron populares, tales como el irlandés Cornelius Magrath (1736-1760), que en su viaje a Europa fue pintado por el artista Pietro Longhi, cuadro llamado "IL Gigante Magrath" que hoy se expone en el Museo del Settecento en Venecia. Su esqueleto fue recuperado y se encuentra en exposición en el Departamento de Anatomía del Trinity College en Dublin.

Charles Byrne (1761-1783) fue otro gigante irlandés conocido como el monstruo de Londres en la década de 1780, a su muerte el cirujano John Hunter compró su cadáver y exhibió su esqueleto en the Hunterian Museum at the Royal College of Surgeons.

El aragonés Fermín Arrudi (1870-1913) viajó por distintos continentes y en uno de sus viajes a París, se casó ante una gran cobertura de la prensa, visitó escuelas de Medicina en Viena y Munich, y tuvo una vida más larga que sus antecesores.

Paralelamente a la popularidad de algunos gigantes, los descubrimientos médicos no tardaron en aparecer. En Italia en 1864 y 1881, el neurólogo y psiquiatra Andrea Verga, y el médico Vincenzo Brigidi respectivamente, y más tarde, en 1884 los suizos Fritsche y Klebs asociaron los hallazgos clínicos de la Acromegalia con un tumor hipofisario en estudios de autopsias. Fue entonces en 1886, cuando el neurólogo francés Pierre Marie, luego de describir dos mujeres con la enfermedad, acuñó el término "Acromegalia" y la reconoció como una entidad clínica no congénita, diferente de otras condiciones como el mixedema y la enfermedad de Paget.



**Izquierda:** Fermin Arrudi, el gigante aragonés y su esposa Carla Dupuis en su ceremonia de bodas en París. Ilustración del periódico francés *Le Petit journal*

**Derecha:** El esqueleto del gigante actor italiano Guirlenzoni que padecía de “artritis deformante” (Acromegalia) y fue paciente del Dr. Brigidi

Si bien la asociación Acromegalia y tumor selar estaba establecida, no se sabía si el tumor era la causa o la consecuencia, o si otros factores como el estado nutricional podrían jugar un rol. Por otro lado, se consideraba que Gigantismo y Acromegalia eran dos desórdenes diferentes, mientras el Gigantismo era una manifestación exagerada del crecimiento, la Acromegalia era una verdadera condición patológica.

En 1892, el Dr. Massalongo correlacionó el hallazgo de gránulos específicos en las células del tumor con una hiperfunción glandular y luego en el 1900, el patólogo y fisiólogo alemán Benda determinó que el tumor en acromegálicos era eosinófilico.

En 1891, el escocés Daniel Cunningham, luego de estudiar el esqueleto de Cornelius Magrath concluyó que la acromegalia y el gigantismo estaban relacionadas. Simultáneamente, otros médicos como Charles Dana, Woods Hutchinson, Édouard Brissaud y Henry Meige aseveraban lo mismo, Acromegalia y Gigantismo podían coexistir en la misma persona, ya que ambas condiciones compartían el mismo

mecanismo patogénico, pero tenían diferentes edades de inicio, siendo el Gigantismo muy precoz en la vida, cuando el organismo tenía todavía un potencial de crecimiento.

La comprensión de la función hipofisaria comenzó a partir de la realización de hipofisectomías experimentales en animales que resultaban fatales, lo que concluía que la glándula producía sustancias vitales para el organismo. Con la investigación de varios renombrados profesionales, entre ellos Aschner en Viena y Harvey Cushing en Estados Unidos, se permitió conocer el rol de la hipófisis anterior en la regulación de la tiroides, las gónadas, el metabolismo y el crecimiento. En 1909 Cushing describió el desarrollo y estructura de la hipófisis, introdujo los términos hipo e hiperpituitarismo y sugirió la extirpación tumoral cuando los síntomas eran producidos por el tumor.

La primera cirugía hipofisaria por vía transcraneal en un acromegálico se realizó en el Reino Unido en 1893, por Richard Caton y Frank Paul, pero resultó sin éxito y el paciente murió. En 1907, el austríaco Hermann Schloffer resecó por primera vez y exitosamente un tumor hipofisario por abordaje transnasal-trans-esfenoidal. Un año más tarde, el austríaco Julius Hochenegg llevó a cabo la primera operación trans-esfenoidal para Acromegalia. Su reputación cruzó el atlántico, The New York Times del 10 de mayo de 1908 publicaba: "ACROMEGALY CURED". En 1909, Cushing realizó su primera cirugía transesfenoidal en un enfermo acromegálico, pero esta ruta de abordaje fue abandonada por la mayoría de los cirujanos de la época en favor del abordaje transcraneal. Décadas después los neurocirujanos Hirsch y Hamelin en Boston, el escocés Dott y el francés Guiot reflataron la ruta trans-esfenoidal y la técnica revivió para 1960. Los avances modernos en la cirugía hipofisaria llegaron con la introducción del microscopio y la fluoroscopia televisada por Jules Hardy en Montreal.

La terapia radiante vino de la mano del radioterapeuta francés Antoine Béclère en 1909, quien reportó la mejoría de los síntomas por efecto de masa en un paciente con acro/gigantismo. Debido a la alta mortalidad intra y postoperatoria de la neurocirugía la radioterapia tenía un rol importante por aquellos años.

En los años siguientes, a partir de estudios experimentales se profundizaría el entendimiento de la endocrinología pituitaria. Las hormonas hipofisarias fueron aisladas a partir de 1940 por el químico Choh Hao Li, quien determinó la estructura molecular de la hormona de crecimiento en 1945. Los experimentos del endocrinólogo británico Geoffrey Harris permitieron hipotetizar que la secreción pituitaria era controlada por factores hipotálamicos que llegaban a la hipófisis a través de vasos portales. Los

fisiólogos Andrew Schally y Roger Guillemin identificaron varios péptidos hipotalámicos y en 1977 obtuvieron el Premio Nobel en Medicina por sus contribuciones al entendimiento de la regulación hipotálamo-hipofisaria, premio que a su vez, fue compartido por Rosalind Yalow por el desarrollo del radioinmunoensayo, una herramienta que revolucionó la endocrinología ya que permitió medir las hormonas de una manera rápida y confiable.

La sospecha de la existencia de un factor circulante, mediador de la hormona de crecimiento, llamado "somatomedin hypothesis" se concretó en 1979, cuando se pudo medir la somatomedina C, después conocida como IGF1, que permitió evaluar la actividad de la enfermedad.

En 1968, los científicos Ladislav Krulich y Samuel McCann descubrieron un factor inhibidor de la secreción de la hormona de crecimiento, pero la caracterización del polipéptido al que llamaron somatostatina llegó en 1973, luego de los trabajos de Brazeau y Guillemin.

Para 1970, luego del descubrimiento de que las vías dopaminérgicas controlaban la secreción de hormona de crecimiento y prolactina, los agonistas dopaminérgicos se introdujeron como terapia médica en la Acromegalia.

Años después, en 1978 llegaría el descubrimiento por el endocrinólogo Wylie Vale, de un análogo corto de somatostatina, con la misma actividad biológica. El desarrollo de esa nueva molécula, llamada Octreotide por Wilfried Bauer, constituyó la base del tratamiento con los análogos de somatostatina.

El avance a nivel molecular en la década de los 90, permitió el desarrollo de una nueva terapia, un antagonista pegilado del receptor de la hormona de crecimiento llamado Pegvisomant, que hoy usamos como monoterapia o en combinación con otras drogas para la Acromegalia refractaria.

Finalmente, podemos decir que desde la caracterización de la Acromegalia han pasado 135 años, el trabajo de tantos investigadores y médicos pioneros nos ha dejado un enorme y valioso legado. Por fortuna los casos de gigantismo ya no ocurren en nuestros días, tampoco somos testigos de las cortas y dolientes vidas de estos enfermos. Hoy podemos diagnosticar precozmente y tratar con altas tasas de éxito. Los tratamientos médicos y quirúrgicos disminuyeron enormemente la morbimortalidad, sin

embargo las condiciones asociadas más importantes como la enfermedad cardiovascular, respiratoria y articular siguen causando importante morbilidad.

Sin lugar a dudas hemos progresado mucho, pero aún tenemos limitaciones en esta enfermedad que ha cautivado a lo largo de la historia y aún hoy lo sigue haciendo.

## Bibliografía

- 1) Van der Lely A. J, Beckers A, Daly A, Lamberts S, Clemmons. "Acromegaly: A Historical Timeline" capítulo 1, en Acromegaly, 2005,3-27
- 2) Arrieta, Alvarez F. Revisiones terapéuticas. Acromegalia. Su tratamiento. Revista Clínica Española 1956, Tomo LXII, 5:330-335
- 3) Wouter W. de Herder. The History of Acromegaly. Neuroendocrinology 2016;103,7-17
- 4) Neggers S. Acromegaly:130 years later. Neuroendocrinology 2016,103:5-6
- 5) Sheaves R.A History of Acromegaly. Pituitary 1999,2:7-28