

21 DE JUNIO

DÍA MUNDIAL DE LA CONCIENTIZACIÓN DE LA ACROMEGALIA

Dra. Maida Noelia Franco

Especialista Jerarquizada en Endocrinología.

Médica de Planta del Servicio de Endocrinología del Htal. Gral. San Martín de La Plata.

Miembro de la Sociedad Platense de Endocrinología y Diabetes SO.P.EN.D.

Miembro del Departamento de Neuroendocrinología de FASEN.

En la Reunión Latinoamericana de Acromegalia realizada en la ciudad de México en el año 2007, se estableció el **21 de junio** para conmemorar el **Día Mundial de la Concientización sobre la Acromegalia**. El objetivo de esta fecha es difundir esta patología poco frecuente para alcanzar un diagnóstico temprano, permitiendo un tratamiento oportuno, el cual reduzca o evite la morbilidad asociada a las complicaciones de la enfermedad y mejore la calidad de vida de las personas que la padecen.

¿QUÉ ES LA ACROMEGALIA?

La Acromegalia es una enfermedad crónica descrita clínicamente por primera vez por Pierre Mary en 1886. En el 95-98% de los casos es causada por la secreción excesiva de la hormona de crecimiento (GH) por un tumor neuroendocrino hipofisario (TNE-Pit) o adenoma pituitario, que mediante los efectos sistémicos mediados por el factor de crecimiento insulinosimil tipo 1 (IGF-1), provoca agrandamiento óseo y de los tejidos blandos, así como una serie de comorbilidades (enfermedad cardiovascular, metabólica y sistémica) (1) (Figura 1).

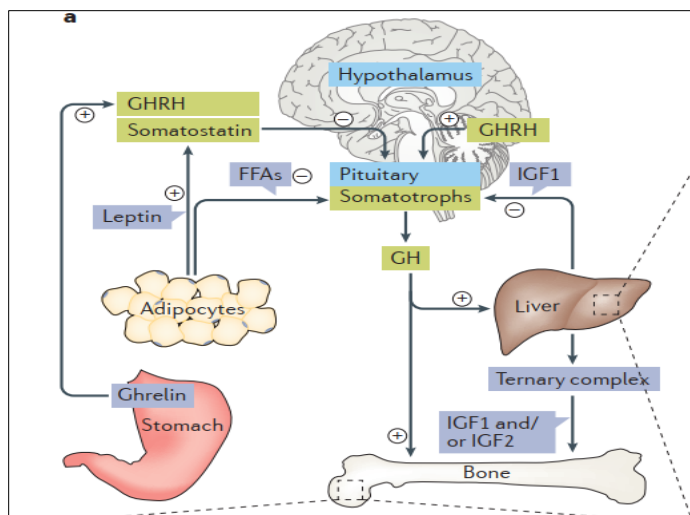


Figura 1. Acciones sistémicas de la GH e IGF-1 (2).

La acromegalia es una enfermedad que presenta una baja prevalencia, entre 20 a 60 casos por millón de personas. Su incidencia anual varía entre 0.2 a 1.1 casos por 100.000 personas (3), con una distribución similar en ambos sexos.

Las principales causas de mortalidad comprenden las neoplasias malignas en el 35 %, las complicaciones respiratorias en el 25 % y la enfermedad cardiovascular en el 23 % de los casos. Por lo tanto, es crucial normalizar los niveles de GH para aliviar los síntomas y reducir este riesgo (4).

¿QUÉ MANIFESTACIONES CLÍNICAS HACEN SOSPECHAR LA ACROMEGALIA?

- **Agrandamiento de las extremidades y los tejidos blandos:** El crecimiento excesivo puede afectar el rostro, las manos y los pies; y se observa en el 98% de los casos (5). Los pacientes suelen comentar la necesidad de *cambiar los anillos y usar zapatos de un número más grande* (5) (Figura 2).

El agrandamiento de las manos puede ocasionar síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano como consecuencia del aumento de las partes blandas. Se encuentra entre un 20% a 64% de los pacientes al diagnóstico.

También se puede hallar engrosamiento de la nariz, aumento de los labios, agrandamiento de la mandíbula (prognatismo), prominencia frontal, mala oclusión dentaria y macroglosia (6) (Figura 3).

Si la hipersecreción de GH se produce antes del cierre de los cartílagos de crecimiento (etapa puberal), se observa un crecimiento lineal acelerado, característico del gigantismo (5,6).



Figura 2. Agrandamiento de la mano (5).
(Comparación con individuo sano)



Figura 3. Modificaciones faciales de la Acromegalia. Dibujo de Maurice Tillet, luchador francés (1903-1954).

- **Manifestaciones cutáneas:** La piel presenta mayor grositud y porosidad, exceso de vello (hipertrichosis), sudor excesivo, acantosis nigricans (5) y acrocordones (skin tags) son hallados en hasta 45% de los casos (6).
- **Alteraciones osteoarticulares:** Existe dolor articular en el 70% de los casos. Puede aparecer enfermedad articular degenerativa (artropatía) en aquellas articulaciones sujetas a sobrecarga de peso (rodillas, cadera y columna) (5). También hay pérdida de masa ósea principalmente en la columna vertebral (6) que puede incrementar el riesgo de fracturas.
- **Cambios en la voz y de la orofaringe:** Se debe a cambios estructurales en el rostro, la laringe y la hipofaringe. La voz es más grave y, además, estos cambios ocasionan apnea obstructiva del sueño que afecta al 60-87% de los pacientes, siendo más común en el sexo masculino.
- **Alteraciones Cardiovasculares:** Es frecuente hallar en las personas con esta patología hipertensión arterial (HTA), la cual se presenta con una prevalencia del 11 al 54.7%. Además, los pacientes desarrollan una cardiomiopatía específica de la acromegalia, que puede ser reversible en los estadios tempranos si se realiza un tratamiento precoz. Se pueden observar trastornos del ritmo cardíaco y valvulopatías (3).
- **Complicaciones metabólicas:** El exceso de GH genera intolerancia a la glucosa y predispone a la aparición de Diabetes mellitus (7).
- **Efectos locales por el tamaño del adenoma hipofisario:** La extensión del tumor pituitario por fuera de la silla turca, puede provocar compresión de las estructuras vecinas, principalmente alteraciones visuales. Las personas afectadas manifiestan pérdida progresiva de la visión y/o falta de visión lateral (5,6).

- **Lesiones neoplásicas:** Esta enfermedad suele tener mayor predisposición para la aparición de tumores de colon y de tiroides. Se encuentra mayor incidencia de pólipos intestinales adenomatosos y de nódulos en la tiroides (25% a 90%) (5).

¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS LA ACROMEGALIA?

La enfermedad es gradual y sus manifestaciones suelen aparecer alrededor de 4 a 10 años antes del diagnóstico (6).

Además de los cambios mencionados, podemos **sospecharla en el screening** de las personas con:

- ✓ HTA en tratamiento con múltiples fármacos,
- ✓ escasa respuesta o control del tratamiento antihipertensivo y/o metabólico,
- ✓ varios factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipidemia, obesidad y síndrome de apnea del sueño).

En el último **Consenso de Expertos Internacional** publicado en 2024, se recomienda realizar el diagnóstico bioquímico con IGF-1, con un método calibrado según el estándar internacional actual (02/254). Entonces, en una **persona con signos y síntomas clínicos típicos de acromegalia** y un **valor de IGF-I > 1,3 veces el límite superior de la normalidad** (LSN) para la edad se **confirma el diagnóstico** (8).

Si se obtiene un resultado limítrofe, pueden repetirse las mediciones de IGF-I utilizando el mismo ensayo validado y/o la medición de GH con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). En ésta prueba, se miden las concentraciones de GH antes y a los 120 minutos de la administración oral de una solución con 75 gr de glucosa.

En individuos normales las concentraciones de GH post PTOG son < 1 ng/ml, aunque existen ensayos altamente sensibles donde el punto de corte es de 0.4ng/ml (7,8).

Hay que considerar que estos valores pueden estar influenciados por el índice de masa corporal y la estrogenoterapia (8).

Luego de confirmar el diagnóstico bioquímico, se debe realizar una **resonancia magnética hipofisaria con contraste (gadolinio)** para visualizar la lesión selar y la extensión de la misma. En el 80% de los casos se detecta un macroadenoma (lesión pituitaria > 1 cm); pero si la resonancia descarta la presencia de un adenoma, deben hacerse otros estudios de imágenes para detectar casos muy raros de tumores neuroendocrinos secretores de GH localizados en otras partes del cuerpo (7,8).

En todas las personas con acromegalia, se deben solicitar otros estudios para evaluar las complicaciones asociadas como: *campo visual computarizado, ecocardiograma, colonoscopia, polisomnografía y, además, valorar otros déficit hormonales que pueden aparecer como consecuencia del tamaño tumoral* (5,7, 8).

¿QUÉ TRATAMIENTOS EXISTEN?

Los objetivos del tratamiento son la normalización de los niveles de GH y de IGF1, además de la reducción del tamaño tumoral, que revierte los efectos locales con mejoría o normalización de la visión en caso de que estuviese comprometida.

Si se logra la remisión de la enfermedad, la expectativa de vida es similar a la población general y se evitan o controlan las complicaciones a largo plazo.

Actualmente se dispone de **tratamiento quirúrgico, farmacológico y radiante**.

Se mencionarán también, medicamentos que recientemente fueron aprobados para su uso en el exterior o están en fases de estudio.

CIRUGIA TRANSESEFENOIDAL	-Es de elección. -Debe ser realizada por un Neurocirujano con alta experiencia en este procedimiento. -Es curativa sólo en el 80% de los casos si se trata de un microadenoma ó en el 40% si es un macroadenoma (8,9).	-Las complicaciones post quirúrgicas son raras (menos del 5%): meningitis, alteraciones de la visión, fístula de líquido cefalorraquídeo y déficit hormonales (menos del 7%).
LIGANDOS DEL RECEPTOR DE SOMATOSTATINA	Octreotide/Lanreotide/Pasireotide -Actúan imitando la acción de la somatostatina que bloquea la producción de GH por el adenoma. -Disminuyen los niveles de GH e IGF-1, normalizándolos hasta en el 30-40% de los casos y reducen el tamaño tumoral (8,9). -Se usan como terapia post quirúrgica en los casos que no presentaron remisión de la enfermedad ó como tratamiento inicial previo a la cirugía ó si hay riesgos para la misma. -Tratamiento crónico y de alto costo.	-Administración mensual: Subcutánea o intramuscular. -Efectos adversos: Gastrointestinales como distensión y cólicos abdominales, diarrea y aparición de cálculos biliares. -Con Pasireotide puede desarrollarse hiperglucemia (11,12).
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH	Pegvisomant -Se une al receptor de GH y bloquea sus efectos. -Disminuye la producción hepática de IGF-1 y normaliza sus niveles en el 65% de los casos (13). -Sin cambios en los niveles de GH y no tiene efecto de reducción tumoral. -Tratamiento crónico y de alto costo.	-Efectos adversos: Alteraciones en la función hepática que es reversible, y en algunos casos puede existir crecimiento del adenoma, por lo cual, debe realizarse un hepatograma periódico y una resonancia de control anual (13).

AGONISTA DOPAMINERGICO	Cabergolina -Actúa sobre los receptores de dopamina del tumor, y así, disminuye la secreción de GH. -Menos efectiva que los fármacos anteriores. -Tratamiento de segunda/tercera línea. - Uso combinado con los ligandos del receptor de somatostatina o ante recidivas con niveles levemente elevados de IGF1 (14). -Costo bajo.	<u>-Administración:</u> Oral <u>-Efectos adversos:</u> náuseas, trastorno del control de impulsos y valvulopatias (si se usan dosis elevadas).
RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA	-En esta modalidad de radioterapia se administra una gran dosis de radiación sobre la zona afectada. -Se utiliza para tratar persistencia tumoral post cirugía, cuando el tratamiento médico no es exitoso ó, a veces, cuando hay contraindicaciones para la cirugía. -Es efectiva para evitar el crecimiento del adenoma y produce disminución de los niveles de GH e IGF-1. -Éstos efectos pueden tardar varios años en aparecer, por lo cual, inicialmente se administra conjuntamente con el tratamiento médico (15).	<u>Efectos adversos:</u> -A corto plazo: náuseas, fatiga, pérdida del cabello, gusto y/u olfato (reversibles). - A largo plazo: alrededor del 50% de los pacientes puede desarrollar déficit de una o más hormonas hipofisarias (hipotiroidismo, hipogonadismo e hipocortisolismo secundarios a la terapia) (9,10).
NUEVOS FÁRMACOS	Cápsulas Orales de Octreotide (Mycapssa) -Se modificó la molécula de este medicamento y se formuló un preparado en una suspensión oleosa que permite mejorar su absorción intestinal (12). -Está aprobada por la FDA (EEUU) y la EMA(Europa). Paltusotine -Es una molécula oral no peptídica que promueve la señalización gastrointestinal. -Fue diseñada para ser un potente agonista selectivo de los receptores de somatostatina tipo 2 (12).	-Se toma 2 veces al día, una hora antes o dos horas después de las comidas. -Sería útil en pacientes que demostraron respuesta parcial o completa al tratamiento con ligandos del receptor de somatostatina(12). -Se toma 1 vez al día. -En estudio, en FASE 3.

¿CÓMO ES EL SEGUIMIENTO?

Es importante resaltar que, en las personas con acromegalia, ***los controles médicos deben ser de por vida***. De esta manera, se pueden ***detectar en forma temprana las complicaciones de esta patología y los efectos adversos del tratamiento instaurado***.

Se realizan en la mayoría de los casos estudios de laboratorio, de imágenes (resonancia magnética, ecografías), colonoscopia y polisomnografía. La periodicidad de estas evaluaciones dependerá de la actividad de la enfermedad y de las afecciones asociadas.

Para concluir, la acromegalia es un trastorno poco frecuente y subdiagnosticado debido a su signo-sintomatología de aparición lenta y progresiva. No sólo produce cambios físicos, sino que también afecta la calidad de vida de la persona que la padece.

Ante la aparición de síntomas relacionados con esta patología, es conveniente consultar a su médico clínico de cabecera o consultar con un médico especialista en endocrinología.

Asociaciones de pacientes en Argentina

Brindan información, asesoramiento y acompañamiento a las personas con acromegalia y a sus familiares.

• APEPOF - Agrup. Patologías Endócrinas Poco Frecuentes

Facebook: <https://www.facebook.com/profile.php?id=100079861122005>

Instagram <https://www.instagram.com/aepof>

EMAIL fromanelli.aepof@gmail.com

TEL: (+54) 911 4418-6511

• APEHI - Ayuda Pacientes con Enfermedad Hipofisaria

Facebook <https://www.facebook.com/ApehiArgentina>

TEL: (+54) 9 11 4052-2292

WEB: apehi.org

Referencias:

- 1-Cetinalp, et al. Remission in Acromegaly Patients after Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. J NeurolSurg B Skull Base 2025; 86:303–312.
- 2-Growth hormone — past, present and future. Michael B, et al. NATURE REVIEWS ENDOCRINOLOGY (1-16). 16 Mar 2018.doi:10.1038/nrendo.2018.22.
- 3-Mercado y col. Acromegalia y sus implicaciones cardiovasculares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021;59 (1):73-80.
- 4-Ritonen E, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. Endocrine-Related Cancer 2016; 23,469-480.
- 5-Capítulo Acromegalia. Principios fundamentales de tumores de hipófisis. NOVARTIS. 2017.

6-Capítulo Diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Endocrinología Clínica. Vilar L. 4ta edición. 2009.

7-Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011 Sep;14 (3): 217-21. doi: 10.1007/s11102-010-0281-0.

8-Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. Giustina A, et al. *Pituitary* 2024; 27:7–22.

9-Katznelson L, et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov; 99 (11): 3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25356808.

10-Giustina A, et al. Acromegaly Consensus Group. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2024 Feb; 27 (1): 7-22. doi: 10.1007/s11102-023-01360-1. Epub 2023 Nov 3. Erratum in: *Pituitary*. 2024 Feb; 27 (1): 88. doi: 10.1007/s11102-023-01373-w. PMID: 37923946; PMCID: PMC10837217.

11-Melmed S, et al. Treatment of acromegaly. UpToDate, 2024.

12-New treatments for Acromegaly, Cristante J, et al. *Annales d'Endocrinologie* 86: 2025 101710.

13-Van der L, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May; 97 (5): 1589-97. doi: 10.1210/jc.2011-2508. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22362824

14-Sandret L, et al. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May; 96(5): 1327-35. doi: 10.1210/jc.2010-2443. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21325455.

15-Jenkins PJ, et al. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 91 (4): 1239-45. doi: 10.1210/jc.2005-1616. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16403824.