

21 de JUNIO- DIA MUNDIAL DE LA CONCIENTIZACIÓN DE LA ACROMEGALIA

Dra Ana Carolina Cohen

Especialista Universitaria en Endocrinología (UBA- Hospital de Clínicas)

Directora Médica del Instituto de Endocrinología y Especialidades Médicas- SM de Tucumán

Miembro de la Comisión Directiva de la SENT- Dpto Neuroendocrinología FASEN

Cada 21 de junio se conmemora el Día Mundial de la Concientización sobre Acromegalia, fecha establecida en la Reunión Latinoamericana de Acromegalia en la ciudad de México en 2007. El objetivo de esta fecha es la difusión de esta patología para lograr un diagnóstico precoz que permita un tratamiento oportuno y así poder disminuir los riesgos que conlleva esa enfermedad, mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes.

¿Qué es la acromegalia?

La acromegalia es una de las llamadas “enfermedades raras” ya que aproximadamente 50-70 personas por millón padecen este trastorno, pero se cree que la incidencia es mucho mayor, estimándose en algunos estudios de hasta 1000 personas por millón (1,2).

Se origina por el exceso de secreción de la hormona de crecimiento (*Growth Hormone* o GH) que, en el 90% de los casos, se debe a la existencia de un tumor benigno (adenoma) de la glándula hipófisis, localizada en la base del cerebro (figura 1). La GH estimula la producción por parte del hígado de otra hormona llamada IGF1 (*insulin growth factor 1* o factor de crecimiento relacionado a la insulina tipo 1) promoviendo el crecimiento en forma excesiva de la piel, cartílagos, huesos y otros órganos en el cuerpo, a excepción del crecimiento en longitud de brazos y piernas. Estos últimos dejan de crecer una vez que se completa el desarrollo puberal, por lo cual si esta patología ocurre en la infancia puede dar lugar al “gigantismo”(3)

Figura 1.



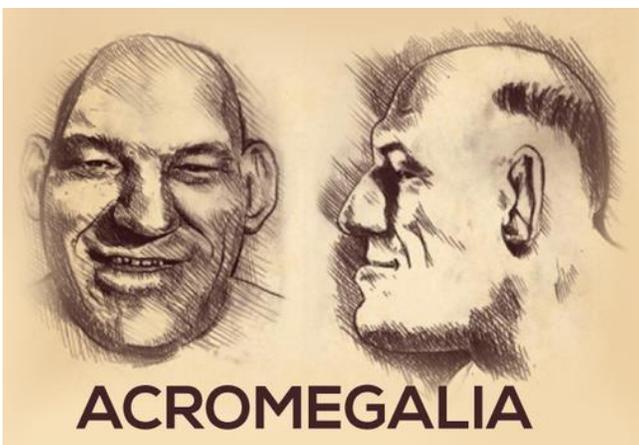
Además, esta enfermedad también puede producir otros síntomas ocasionados por el crecimiento local del adenoma mediante la compresión de estructuras vecinas, tales como el nervio óptico, lo cual produce alteraciones en la visión.

¿Qué síntomas pueden llevar a la sospecha de acromegalia?

- **Cambios faciales:** la nariz, labios, orejas y frente se vuelven más anchas y grandes, la lengua crece y el espacio entre los dientes también puede aumentar junto con el crecimiento de la mandíbula (prognatismo- figura 2). Además, puede haber mayor crecimiento de vello facial en mujeres (hirsutismo). A veces puede ser útil comparar fotos actuales como fotos antiguas para evidenciar estos cambios (figura 3-4).

- **Crecimiento de pies y manos (partes acras):** es frecuente que anillos, guantes y zapatos queden pequeños, teniendo que cambiar la numeración del calzado o de la ropa. El crecimiento de los tejidos en las muñecas puede llevar a la compresión de los nervios de la mano, produciendo hormigueo/dolor en los dedos, conocido como “síndrome de túnel carpiano”
- **Cambios en la piel:** la piel puede engrosarse y aparecen múltiples verrugas pequeñas de color marrón, llamados “acrocordomas”. Puede existir, además, un aumento notable de la sudoración
- **Cambios en huesos y articulaciones:** el crecimiento de los extremos óseos puede dañar el cartílago articular, llevando a la aparición de artritis/artrosis especialmente en las rodillas
- **Cambios en la voz, faringe y laringe:** se dan por el crecimiento excesivo y el engrosamiento de la faringe/laringe lo cual lleva a una voz más grave o al desarrollo de “apnea del sueño”. Ésta última es una condición en la cual una persona deja de respirar momentáneamente mientras duerme, asociada a fuertes ronquidos, y causa bajos niveles de oxígeno, alteraciones en el sueño y somnolencia diurna.
- **Alteraciones cardíacas:** existe crecimiento del músculo cardíaco con alteraciones en su funcionamiento, ocasionado la aparición de una miocardiopatía que puede llevar a la insuficiencia cardíaca. También es común el desarrollo de hipertensión arterial o de alteraciones en las válvulas cardíacas
- **Diabetes:** el exceso de GH puede provocar hiperglucemia, por lo cual puede aparecer diabetes en individuos previamente sanos o empeorar una diabetes pre-existente
- **Tumores:** existe mayor riesgo de aparición de tumores que, en la mayor parte de los casos, son benignos; por ej. la aparición de pólipos en el colon, nódulos tiroideos y tumores cutáneos. Algunos de ellos tienen mayor riesgo de malignización si no son extirpados como los pólipos colónicos.
- **Síntomas locales por crecimiento del adenoma hipofisario:** pueden ocurrir cuando existen macroadenomas (tumores > 1cm) por la compresión de las estructuras vecinas, como por ej. alteraciones en el campo visual, especialmente en la visión lateral.

Figura 2. Cambios faciales en acromegalia



Dibujo de Maurice Tillet, luchador francés (1903-1954).

Figura 3. Aumento tamaño de manos (comparación con individuo sano)



Fig. 3: cambios faciales en el tiempo en una paciente con acromegalia

(Newman C. Atlas of Clinical Endocrinology: Neuroendocrinology and Pituitary Disease. Current Medicine, 2000)



Por último, la expectativa de vida puede reducirse en aproximadamente 10 años si no se controla la secreción de GH. Sin embargo, aquellos pacientes **que son tratados con éxito y que pueden normalizar sus niveles de GH e IGF1 suelen presentar una expectativa de vida normal** (4)

¿Cómo se diagnostica esta enfermedad?

Debido a que la acromegalia es poco común y a que los cambios físicos ocurren lentamente a lo largo de los años, a veces lleva tiempo poder reconocer la afección. De hecho, se ha descrito un retraso en el diagnóstico de la acromegalia entre 6 a 10 años, desde la aparición de los síntomas(4,5).

Su médico puede pedirle análisis de laboratorio en base a la sospecha por cambios en su apariencia física o por la presencia de varios trastornos asociados a la acromegalia (5):

- Diabetes no controlada, apnea del sueño, síndrome de túnel carpiano, pólipos colónicos e insuficiencia cardíaca
- Inicio reciente de apnea del sueño severa en un paciente sin obesidad
- Pacientes con diagnóstico de macroadenoma hipofisario (70-80% de los adenomas productores de GH son macroadenomas al momento del diagnóstico)

El test que se realiza para la pesquisa de acromegalia es el dosaje en sangre de los niveles de **IGF1**, la cual presenta concentraciones muy estables a lo largo del día o con diferentes cambios fisiológicos, a diferencia de la GH. Los niveles de IGF1 varían a lo largo de la vida, por lo cual en el **informe de laboratorio deben incluirse los rangos normales para cada grupo etario**.

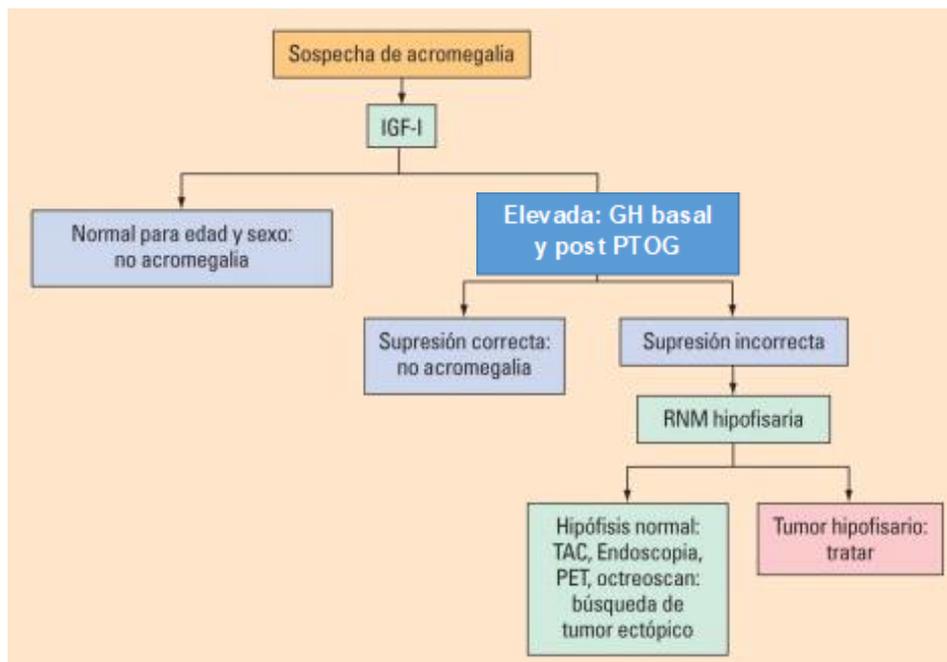
Niveles normales de esta hormona por lo general suelen **excluir** el diagnóstico mientras que valores francamente elevados confirman el diagnóstico. Cuando estos valores son intermedios, se requiere una prueba de confirmación con medición de los **valores de GH luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)**. Esto es algo a tener en cuenta ya que algunas condiciones pueden cursar con niveles más bajos de IGF1 como diabetes 1 poco controlada, falla hepática, hipotiroidismo no controlado, insuficiencia renal, malnutrición o el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos. (5,6)

Durante el test de tolerancia oral la glucosa, se miden las concentraciones de GH antes y a las 2hs de la administración oral de una solución con 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 0.3 ng/ml (5).

Una vez que se confirma el diagnóstico bioquímico, el próximo paso será identificar al adenoma productor de GH, mediante la realización de una **resonancia de hipófisis con contraste**. En el 70-80% de los casos se detecta un macroadenoma, pero si la resonancia descarta la presencia de adenoma, deben realizarse estudios de imágenes adicionales para detectar casos más raros cuando la secreción de GH depende de tumores neuroendocrinos localizados en otras partes del cuerpo (0.5% de los casos de acromegalia).

Por otro lado, los pacientes con diagnóstico de acromegalia deben ser evaluados para las comorbilidades asociadas: ecocardiograma para detectar alteraciones cardíacas, colonoscopia para detección de pólipos colónicos y considerar polisomnografía para descartar la presencia de apnea del sueño. Por otro lado, también se debe realizar la evaluación del campo visual cuando el adenoma se encuentre en contacto con la vía visual, y la evaluación de otros déficits hormonales de la glándula hipófisis en el caso de tratarse de un macroadenoma.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la acromegalia



Adaptado de Durán RodríguezHervada A et al, 2004

¿Cuál es el tratamiento de la acromegalia?

Los objetivos del tratamiento son la normalización de los niveles de GH y de IGF1, la reducción del tamaño tumoral con la reversión de los efectos locales de compresión a nivel cerebral y la normalización de la visión en caso de que la misma estuviera comprometida.

Si el tratamiento es exitoso, los cambios físicos pueden llegar a revertirse en forma significativa a lo largo de varios meses y la expectativa de vida se equipara a la de una persona normal.

Existen 3 modalidades de tratamiento:

- **Cirugía:** puede ser curativa en la medida que se consiga la remoción del adenoma productor de GH. Esto es factible sobre todo en aquellos pacientes que tienen un tumor pequeño o que no invada otras estructuras cerebrales por fuera de la glándula hipófisis.

La cirugía de elección es endoscópica y se realiza a través de una pequeña incisión en la nariz para llegar a la hipófisis atravesando el seno esfenoidal (cirugía transepto-esfenoidal, figura 6). Es muy importante que el neurocirujano tenga alta experiencia en este tipo de procedimientos (al menos 50 procedimientos por año) ya que esto se relaciona con mayor éxito quirúrgico.

La cirugía es usualmente efectiva para disminuir los niveles de GH/IGF1 pero puede llegar a ser curativa sólo en el 80% de los casos si se trata de un microadenoma o en el 40% si el adenoma se extiende más allá de la hipófisis. (7,8)

Las complicaciones serias post-quirúrgicas (meningitis, alteraciones de la visión, fístula de líquido cefalorraquídeo) son raras si el neurocirujano es experimentado, y se dan en menos de 5% de los casos. En un 7% de los casos puede haber déficit de otras hormonas que secreta la glándula hipófisis.

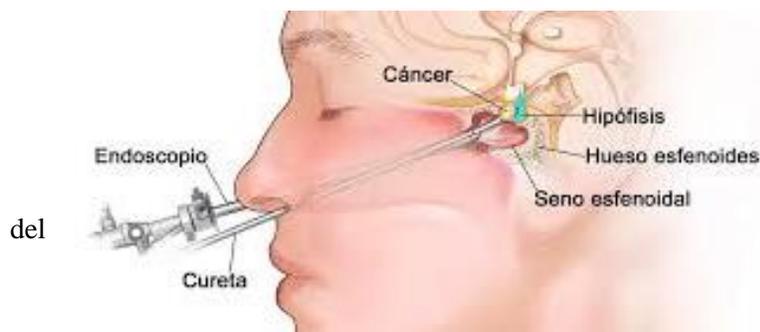


Figura 6. Cirugía transepto-esfenoidal (adaptado de la página del Instituto Nacional Cáncer en cancer.gov/espanol/publicaciones)

- **Farmacológico:** 3 tipos de medicamentos pueden ser utilizados para el tratamiento de esta patología:

1. **Análogos de la somatostatina; Octreotide- Lanreotide- Pasireotide**

La somatostatina es una hormona que bloquea la liberación de GH de las células tumorales en la glándula hipófisis. Estas drogas actúan imitando a esta hormona y producen la disminución de los valores de GH/IGF1, contribuyendo a reducir el tamaño tumoral. Pueden llegar a normalizar los valores hormonales hasta en el 30-40% de los casos (5-7).

Estos fármacos pueden ser usados en ocasiones como tratamiento inicial, especialmente cuando el adenoma es demasiado grande como para ser removido completamente por cirugía o cuando el paciente presenta riesgo quirúrgico muy alto. También pueden ser usados como tratamiento secundario para pacientes que presenten remanentes del adenoma y que no hayan normalizado los valores de GH/IGF1 post- cirugía.

Son drogas de administración parenteral, ya sea por vía subcutánea (lanreotide) o por vía IM (octreotide LAR/pasireotide). Actualmente existen formas de administración oral, no disponibles aún en nuestro país. Constituyen un tratamiento crónico y de alto costo. Pueden tener algunos efectos adversos que deben ser monitoreados por el médico como síntomas del tracto digestivo (distensión, cólicos abdominales, diarrea) que mejoran a lo largo del tratamiento, la aparición de cálculos biliares, o la hiperglucemia si se utiliza el pasireotide.

2. **Antagonistas del receptor de la hormona GH: Pegvisomant**

Su mecanismo de acción es bloquear los efectos de la GH, uniéndose a su receptor, con lo cual disminuye la producción hepática de IGF1, normalizándose sus niveles en el 65% de los casos. (9). Los valores de GH permanecerán, no obstante, inalterados y no produce disminución del tumor.

Como efectos adversos pueden existir alteraciones en la función hepática que son reversibles, por lo cual debe realizarse un hepatograma periódicamente. En algunos casos puede haber crecimiento del adenoma, por lo cual debe realizarse una resonancia de control anual.

3. **Agonistas dopaminérgicos: Cabergolina**

Estas drogas actúan sobre los receptores de dopamina del cerebro, y de esta forma, pueden disminuir la secreción de GH. Sin embargo, suelen ser menos efectivas que las medicaciones anteriormente mencionadas.

Tienen como ventaja la administración oral y su costo mucho menor. Por su menor potencia para bajar los niveles de GH/IGF1, su uso se destina como tratamiento de segunda línea junto con los análogos de la somatostatina o como tratamiento de recidivas con niveles levemente elevados de IGF1 (10).

Sus efectos adversos incluyen náuseas, niebla mental y enfermedad de las válvulas cardíacas en dosis elevadas.

- **Radioterapia estereotáxica**

Es una modalidad de radioterapia externa en la cual se administra una gran dosis de radiación sobre la zona afectada. Se emplea una guía que permite localizar el tumor y los órganos de riesgo, de esta manera los tejidos adyacentes reciben de este modo una dosis menor.

En general se utiliza para tratar persistencia tumoral post- cirugía o cuando el tratamiento médico no es exitoso. En algunos pocos casos también puede usarse como tratamiento primario en pacientes con contraindicaciones para la cirugía.

Es efectiva para frenar el crecimiento del adenoma y por lo tanto produce disminución de los niveles de GH/IGF1. Sin embargo, lograr estos efectos y, por lo tanto, la mejoría clínica, puede llevar varios años por lo cual en general se administra conjuntamente con el tratamiento médico.(11)

Como efectos adversos a corto plazo se describe la presencia de náuseas, fatiga, pérdida del cabello/gusto/olfato las cuales suelen ser reversibles en meses/semanas. Dentro de los 10 años de recibir radioterapia, aproximadamente el 50% de los pacientes puede desarrollar la deficiencia de una o más hormonas hipofisarias como las que controlan las glándulas tiroides, adrenales o los ovarios ó testículos (5-7).

¿Qué controles debe realizar una persona con acromegalia?

Las personas con acromegalia deben **realizar controles durante toda su vida** para asegurarse que el tratamiento es óptimo y para minimizar los riesgos y complicaciones que conlleva esta enfermedad. También se deben monitorizar la aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento.

Los pacientes deben realizarse:

- **Análisis de sangre en forma periódica** para controlar los niveles de IGF1 los cuales sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. También pueden medirse las otras hormonas hipofisarias si hay sospechas de déficit hormonal por el efecto de compresión tumoral o por el tratamiento (radioterapia)

- **RMN de silla turca con gadolinio:** para determinar si existen cambios en el tamaño del adenoma con el tratamiento.
- **Colonoscopia:** debe realizarse al inicio y luego cada 3-4 años por el aumento del riesgo de aparición de pólipos colónicos
- **Polisomnografía:** para el diagnóstico de la apnea del sueño, teniendo en cuenta que este trastorno puede persistir incluso después de la curación de la enfermedad.

En conclusión, la acromegalia es un trastorno raro pero a menudo subdiagnosticado ya que se trata de una enfermedad lenta y progresiva. Si tiene alguna duda, consulte con su médico clínico o pida una consulta con el endocrinólogo.

Si ud. ya ha sido diagnosticado con esta enfermedad, tenga en cuenta que existen asociaciones de pacientes con acromegalia que brindan soporte y ayuda en cuanto al impacto emocional y recursos para enfrentar el diagnóstico y tratamiento de la misma.

Asociaciones de pacientes en Argentina

- **Apepof - Agrup. Patologías Endócrinas Poco Frecuentes**

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

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

EMAIL fromanelli.apepof@gmail.com

 (+54) 911 4418.6511

- **APEHI- Ayuda Pacientes con Enfermedad Hipofisaria**

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

 +54 9 11 4052-2292

 apehi.org

Bibliografía

1. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2012 Oct;8(10):605-11. doi: 10.1038/nrendo.2012.101. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22733271.
2. 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. PMID: 21170595.
3. Shlomo Melmed, MD Laurence Katznelson, MD. Diagnosis of Acromegaly. UpToDate, 2024
4. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;83(10):3419-26. doi: 10.1210/jcem.83.10.5222. PMID: 9768641.

5. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; 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.
6. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Flseriu M, Mortini P, Strasburger C, van der Lely AJ, Wass J, Melmed S; 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.
7. Shlomo Melmed, MD Laurence Katznelson, MD. Treatment of acromegaly. UpToDate, 2024
8. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4596-602. doi: 10.1210/jcem.85.12.7042. PMID: 11134114.
9. Van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajjic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Hägström M. 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.
10. Sandret L, Maison P, Chanson P. 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.
11. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. 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.