

## ENDOCRINOLOGÍA

## ACROMEGALIA

Natalia Núñez Delgado\*

## SUMMARY

Acromegaly is a disease product of an excessive amount of growth hormone (GH) which is caused mainly by a tumor in the pituitary gland. These high concentrations of GH level causes changes in bone, muscle and adipose tissue, which is manifested as prognathism, frontal bossing and acral growth, besides heart and metabolic alterations. Diagnosis is performed by measuring GH after a glucose load, and must also measure IGF -1 values. The first line treatment is transphenoidal surgery for tumor resection, if this is the cause, you can

also use medical treatment with somatostatin analogues, GH receptor antagonists or dopamine agonists, and as a last resort you can send radiotherapy. In pregnant patients it is recommended to discontinue medical treatment, and prescribe it in cases which is desired to control the size of the tumor or the patient present major headache.

## INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad que se presenta en adultos, debido a una producción excesiva de hormona de crecimiento (GH).<sup>2,3,4</sup>

Cuando esta sobreproducción se manifiesta en jóvenes, antes de la fusión de las epífisis se denomina gigantismo.<sup>2</sup> La causa más común se debe a tumor a nivel de la glándula pituitaria, principalmente macroadenomas.<sup>2,4,6,8</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la acromegalia, según literatura británica, es de 36-60 casos por cada 1000 personas por año,<sup>2</sup> y según estudios en España, la prevalencia es de 60 casos por millón y la incidencia es de 4-5 casos por millón de personas por año.<sup>8,11</sup> Presentan una morbimortalidad aumentada,

\* Médico General, Universidad de Costa Rica.

la cual puede reducirse a valores similares a los de la población normal cuando se logra un adecuado manejo, con valores de GH menores a 2.5 µg/L.<sup>15</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La persona con acromegalia se encuentra crónicamente expuesta a concentraciones elevadas de la hormona de crecimiento, lo cual produce excesivo crecimiento de tejido esquelético y órganos internos.<sup>9</sup> La hormona de crecimiento tiene su principal acción a nivel de hueso, provocando su crecimiento lineal, y además regula el metabolismo de carbohidratos y de lípidos, todo esto debido a que tanto en el tejido muscular, adiposo y hepático se expresa el gen GHR el cual, al ser activado por la hormona de crecimiento inicia una cascada de eventos que llevan a la síntesis de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que junto con la GH, actúan sobre el metabolismo de la glucosa, la proliferación celular y cambios en el citoesqueléticos.<sup>9</sup> La IGF-1 se sintetiza en hígado en su mayoría, y en menor cantidad en riñón, hueso y músculo y se encarga de potenciar el crecimiento de los tejidos.<sup>9</sup> Se ha visto que la GH induce la producción de células germinales epifisarias y la IGF-1 promueve la proliferación de condrocitos, esto explica las

manifestaciones a nivel de tejido óseo.<sup>9</sup>

## CAUSAS

Aproximadamente el 99% de los casos de acromegalia se deben a un tumor en hipófisis, el tipo adenoma es el más común, el restante 1% puede deberse a gangliocitoma del hipotálamo u otro tumor de origen ectópico,<sup>8,11</sup> entre los que se encuentran los tumores neuroendocrinos como tumor páncreas, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y tumor pulmonar de células pequeñas.<sup>11</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen manifestaciones de la acromegalia que depende de la causa de la enfermedad y otras que se deben a la hipersecreción de la hormona de crecimiento. Con el exceso de GH a nivel de piel se puede observar hiperhidrosis, acantosis, engrosamiento de la piel. En el sistema músculo esquelético se observan cambios somáticos como: prognatismo, crecimiento acral y prominencia frontal, además de dolor crónico y artralgias.<sup>2</sup> La hipertensión arterial es otro de los efectos del exceso de GH, también se puede observar cardiomiopatía, hipertrofia ventricular izquierda o biventricular, que pueden evolucionar a dilatación e

insuficiencia cardíaca.<sup>2,11</sup> Puede también verse alterado el metabolismo de la glucosa, produciendo intolerancia y en la mayoría de casos Diabetes Mellitus. A nivel de colon es común la aparición de pólipos y estos pacientes tienen una mayor incidencia de presentar cáncer a este nivel.<sup>2</sup> El 55% de las personas con acromegalia presentan cefalea, y es común la apnea obstructiva del sueño, el síndrome de túnel carpal y el crecimiento de vísceras como hígado, tiroides, bazo.<sup>2</sup> Como la causa más común de acromegalia es el adenoma pituitario el efecto de masa que este puede ejercer sobre órganos adyacentes, puede producir cefalea, alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico, hipeprolactinemia, hipopituitarismo, hipotiroidismo o hipogonadismo.<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO

Se sospecha que un paciente presenta acromegalia cuando manifiesta cambios en la estructura facial y a nivel de extremidades, prognatismo, cefalea, hiperhidrosis, pero su diagnóstico requiere la confirmación de que existe concentraciones elevadas de hormona de crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.<sup>1,8</sup> Los valores normales de GH van de 0.1-0.2 µg/L con varios picos durante el

día que van de 0.5-30  $\mu\text{g/L}$  por lo que valores menores a 0.04  $\mu\text{g/L}$  excluyen el diagnóstico, junto con valores normales de IGF-1.<sup>2,8</sup> La prueba estándar de oro para hacer el diagnóstico es la medición de GH posterior a una prueba de tolerancia a la glucosa. En los pacientes con acromegalia la hiperglicemia no logra suprimir los niveles de GH como sí ocurre en personas sanas.<sup>2</sup> Por lo anterior, cuando se presente un paciente con las características clínicas antes mencionadas se debe realizar una medición de IGH-1 y si la prueba se reporta elevada, el siguiente paso es realizar la medición de la GH posterior a prueba de tolerancia a la glucosa, si no se logrará suprimir la GH como normalmente sucede, se debe realizar una resonancia magnética de hipófisis para determinar la causa de la hipersecreción de GH.<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea en el manejo de la acromegalia es la cirugía, que idealmente es la resección transesfenoidal del tumor de hipófisis, posteriormente se deben realizar mediciones de IGF-1 y GH a las 12 semanas, con lo cual se espera alcanzar valores de IGH-1 normales y valores de GH al azar menores a 1.0  $\mu\text{g/L}$ , y si los valores son mayores

a 1.0  $\mu\text{g/L}$ , se debe medir GH posterior a una carga de glucosa. Además se recomienda realizar una resonancia magnética a las 12 semanas después de la cirugía para determinar si existe tumor residual, en tal caso se iniciaría con tratamiento médico y solo si paciente presentara enfermedad residual intraselar se recomienda una segunda intervención quirúrgica.<sup>7</sup> En caso de que el paciente presente riesgo quirúrgico elevado, ya sea por apnea del sueño o por engrosamiento de faringe, que dificulte el proceso de incubación, se recomienda brindar tratamiento médico prequirúrgico.<sup>7</sup> En cuanto al tratamiento médico, este se debe escoger dependiendo el los síntomas del paciente, si los síntomas son severos, se inicia tratamiento con análogos de somatostatinas, o con antagonistas del receptor de GH.<sup>7,12</sup> Si los síntomas son moderados se utilizan antagonistas de dopamina.<sup>7</sup> De no lograrse control adecuado con tratamiento médico, el siguiente paso es la radioterapia o el tratamiento médico combinado.<sup>12</sup>

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía transesfenoidal es la técnica quirúrgica más utilizada para remover el tumor pituitario, donde se logra remisión en un 61%

de los pacientes, dependiendo de la edad, el tamaño de la lesión, niveles prequirúrgicos de GH y IGF-1 y si el tumor invade estructuras adyacentes.<sup>2</sup> Puede presentar complicaciones como congestión nasal, sinusitis, epistaxis, meningitis o alteraciones visuales.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO MÉDICO

### • Análogos de somatostatinas

En este grupo podemos encontrar medicamentos como octreotido, pasireotido y lanreotido los cuales se pueden colocar cada cuatro semanas, y se utilizan como terapia adyuvante cuando no se logra resear por completo el tumor, o durante el periodo en el que la radioterapia surte efecto.<sup>12</sup> Se pueden utilizar como primera línea solo en tres casos, cuando no existe riesgo de que el tumor produzca problemas visuales, cuando la intervención quirúrgica es muy riesgosa, y cuando es poco probable que se logre remisión con la cirugía.<sup>12</sup>

### • Antagonista del receptor de Hormona de Crecimiento

El pegvisomant es el medicamento más utilizado de este grupo, pero no se utiliza como primera línea.<sup>12</sup> En este caso, la prueba de laboratorio para valorar que se ha controlado la enfermedad es la medición de IGF-1 ya que es la más confiable para este grupo

terapéutico.<sup>15</sup> Se ha reportado que este medicamento puede producir alteraciones en la función hepática de los pacientes, especialmente al inicio de la terapia, por lo que se deben monitorizar con pruebas de función hepática durante los primeros 6 meses.<sup>13</sup> Se ha visto que la combinación de pegvisomant con un análogo de somatostatina puede beneficiar a pacientes que no han logrado control con la monoterapia.<sup>10</sup>

#### • Agonistas de dopamina

La cabergolina es el agente de elección en este grupo terapéutico, ya que es más eficaz que otros como la bromocriptina.<sup>10,12</sup> Esta es utilizada en pacientes que prefieran terapia oral, ya que es el único medicamento disponible en esta vía y también se usa luego de la cirugía, en pacientes que manejan altos niveles de prolactina.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO RADIOLÓGICO

La radioterapia se utiliza luego de la cirugía si se documenta tumor residual y el paciente no tolera el tratamiento médico, o si no responde al mismo. Se deben monitorizar los valores de GH y IGF-1 cada año y también vigilar por efectos secundarios de la radioterapia como lo es el hipopituitarismo, <sup>7</sup> el cual puede encontrarse en un 50 % de los pacientes sometidos a esta

terapia, de los cuales el 27% presentan deficiencia de THS, 18% deficiencia de FSH/LH, y un 15% deficiencia de ACTH.<sup>9</sup> La radioterapia convencional puede disminuir los niveles de GH y de IGF-1 en aproximadamente el 60% de los pacientes pero su respuesta máxima se logra alcanzar 10-15 años después de la radiación.<sup>10</sup> Se utiliza la terapia convencional cuando el tumor es grande o está muy cerca del quiasma óptico, de lo contrario se prefiere la técnica estéreoestática.<sup>7,10</sup> La dosis total de radiación es de 4000-5000 cGy, lo que se divide en dosis semanales 180 cGy por un plazo de 6 semanas.<sup>9</sup>

## CASOS ESPECIALES

#### • Diabetes Mellitus

En los pacientes con acromegalia es muy frecuente encontrar alteraciones en el metabolismo de la glucosa como diabetes, o intolerancia a carbohidratos, esto debido a que la GH aumenta la resistencia a la insulina y aumenta la gluconeogenesis.<sup>5</sup> Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan diabetes mellitus antes o durante el diagnóstico de acromegalia.<sup>5</sup> El manejo de la hiperglicemia en estos pacientes es más difícil si la persona ya padecía Diabetes Mellitus antes de ser diagnosticada con acromegalia, y se ha visto que

requieren de terapia combinada en la mayoría de casos, y es poco probable que logren adecuado control de la enfermedad solo con la resección quirúrgica del tumor.<sup>3</sup> En cuanto a los efectos de los medicamentos en el metabolismo de la glucosa, se ha reportado que el pegvisomant mejora perfil glicémico, comparado con los análogos de somatostatinas, sin embargo el solo hecho de tener a un paciente con acromegalia controlado, con niveles aceptables de GH, mejora la homeostasis de la insulina.<sup>14</sup>

#### • Embarazo

Dado el mayor control de la enfermedad que se ha logrado con las terapias anteriormente descritas, la prevalencia de embarazos en estas pacientes ha aumentado. Si el deseo de la pacientes es la concepción, el tramasmiento médico debe suspenderse dos meses antes de intentar concebir.<sup>7</sup> Por falta de evidencia lo usual es que se suspenda el tratamiento durante el embarazo, a pesar de esto, no se ha demostrado que se produzca crecimiento del tumor y más bien se han dado casos en los que se observa mejoría de la enfermedad durante el embarazo.<sup>4</sup> El tratamiento médico en el embarazo se utiliza cuando se desea controlar el tamaño tumor o se presente cefalea importante y no es necesario el monitoreo de la GH y IGF-1.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

- Al corroborar el diagnóstico de acromegalia con las pruebas de laboratorio se deben realizar estudios de imágenes a nivel de hipófisis para determinar la causa de la enfermedad, ya que lo común es que se presente por un tumor pituitario.
- La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de primera línea, y no se recomienda tratamiento médico prequirúrgico, a menos que exista una alguna causa que impida su inmediata intervención como apnea del sueño, o engrosamiento de la faringe.
- Debe realizarse medición de GH y IGF-1 en las 12 semanas siguientes a la intervención quirúrgica, y una resonancia magnética para determinar el tamaño del tumor.
- La terapia médica se recomienda cuando queda tumor residual y no se logran valores normales de GH con solo la cirugía, se prefieren los análogos de somatostatinas, y solo se recomienda terapia combinada con cabergolina o pegvisomant si no se logra control con la monoterapia.
- La radioterapia es la última línea de tratamiento y posterior a su aplicación se debe controlar anualmente los valores de GH y IGF-1.
- En pacientes embarazadas se sugiere discontinuar tratamiento y no es necesario el monitoreo

hormonal.

## RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad producto de una excesiva cantidad de hormona de crecimiento, la cual es causada principalmente por un tumor a nivel de la glándula hipófisis. Estas concentraciones elevadas de GH provocan cambios a nivel del tejido óseo, muscular y adiposo, lo que se manifiesta como prognatismo, crecimiento acral y prominencia frontal además de alteraciones cardíacas y metabólicas. Se realiza el diagnóstico con la medición de GH posterior a una carga de glucosa, y se deben medir además los niveles de IGF -1. El tratamiento de primera línea es la cirugía transesfenoidal para la resección del tumor, en caso de esta sea la causa, se puede utilizar GH tratamiento médico con análogos de somatostatinas, antagonistas del receptor de GH o agonistas de dopamina, y como último recurso se puede enviar a radioterapia. En pacientes embarazadas se prefiere suspender el tratamiento médico, y se da solo en casos en los que se desee controlar el tamaño del tumor o se presente cefalea importante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson M. GH excess: Diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov 29; 170 (1): R31-R41.
2. Capatina C, Wass JA. 60 Years of Neuroendocrinology, Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015 Aug; 226 (2): T141-T160.
3. Cheng S, Al-Agha R, Araujo P, Serri O, Asa S, Ezzat S. Metabolic glucose status and pituitary pathology portend therapeutic outcomes in acromegaly. *PLoS One.* 2013 Sep; 9 (8): e73543.
4. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira J, Abucham J. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2013 Dec 21; 170 (2): 301-310.
5. Dreval A, Trigoloso I, Misnikova I, Kovalyova Y, Tishenina R, Barsukov I, Vinogradova A, Wolffenbuttel B. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014 Apr 29; 3 (2): 93-98.
6. Guistina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein M, Clemmons D, Klibanski A, van del Lely A, Strasburger C, Lamberts S, Ho K, Casanueva F, Melmed S. A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr; 10 (4): 243-248.
7. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch M, Hassa Murad M, Utz A, Wass J. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (11): 3933-3951.
8. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *International Journal of Endocrinol.* 2012; 2: 1-10.
9. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov; 119 (11): 3189-3202.
10. Melmed S, Colao A, Barkan A,

- Molitch M, Grossman A, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance M, Ho K, Guistina A. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94 (5): 1509- 1517.
11. Perel C, Echin M. Acromegalia y enfermedad cardiovascular. *Insuf Card.* 2011; 6 (4): 188-202.
  12. Thanabalasingha G, Grossman A. Acromegaly: beyond surgery. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jul; 17 (4): 563-367.
  13. Trainer P. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov; 161 Suppl 1: S19- S24
  14. Urbani C, Sardella C, Calevro A, Rossi G, Scattina I, Lombardi M, Lupi I, Manetti L, Martino E, Bogazzi F. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 7; 169 (1): 99- 108.
  15. Vilar L, Valenzuela A, Rigobeiro-Oliveria A, Gómez C, Pantoja D. Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary.* 2014 Jan; 17 Supple 1: S11- S17.