

ACROMEGALIA

Sesiones Generales de Residentes

María Arnoriaga Rodríguez

R2 Endocrinología y Nutrición

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Madrid, Diciembre 2023

Fisiología GH

- La **GH o somatotropina** es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos que se sintetiza y secreta en las células somatotropas de la hipófisis anterior.
- Su principal función es el **crecimiento lineal**, a través del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I, somatomedina C), aumentando la síntesis protéica y disminuyendo su catabolismo.
- También afecta al **metabolismo hidrocarbonado**, en exceso, disminuye la captación de glucosa por las células, dando lugar a resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo secundario.

- La GH tiene una vida media plasmática de **10 a 20 min.**
- En adultos se secretan unos **400 $\mu\text{g}/\text{día}$** (18.6 nmol/día) mientras que en adolescentes **700 $\mu\text{g}/\text{día}$** (32.5 nmol/día).
- La secreción está mediada por hormonas hipotalámicas: **GHRH** y **somatostatina**, estrechamente reguladas por factores neurales, metabólicos y hormonales.

Factores que afectan a la secreción de GH

Aumento	Disminución*
Fisiológico Sueño Ejercicio Estrés (físico o fisiológico) Posprandial Hiperaminoacidemia Hipoglucemia (relativa)	Hipoglucemia posprandial Ácidos grasos libres altos
Farmacológico Hipoglucemia Absoluto: insulina o 2-desoxiglucosa Relativo: después de glucagon Hormonas GHRH Grelina Péptido (ACTH, α -MSH, vasopresina) Estrógeno Neurotransmisores, etc. Agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina) Antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol) Precursores de la serotonina Agonistas de la dopamina (levodopa, apomorfina, bromocriptina) Agonistas del GABA (muscimol) Administración de potasio por vía intravenosa lenta Pirógenos (endotoxina de <i>Pseudomonas</i>)	Hormonas Somatostatina Hormona de crecimiento Progesterona Glucocorticoides Neurotransmisores, etc. Antagonistas alfa-adrenérgicos (fentolamina) Agonistas beta-adrenérgicos (isoproterenol) Agonistas de la serotonina (metisergida) Antagonistas de la dopamina (fenotiazinas)
Patológico Disminución de proteína e inanición Anorexia nerviosa Producción exótica de GHRH Insuficiencia renal crónica Acromegalia TRH GnRH	Obesidad Acromegalia; agonistas de la dopamina Hipotiroidismo Hipertiroidismo

*Los efectos supresores de algunos factores sólo pueden demostrarse en presencia de un estímulo.

Modificado y reproducido, con autorización, de Frohman LA. Diseases of the anterior pituitary. En: Endocrinology and Metabolism. Felig P, et al, ed. McGraw-Hill, 1981.

Introducción

- La **acromegalia** es el síndrome resultado de la hipersecreción persistente de hormona del crecimiento (GH).
- En >95% de los casos es debida a un **adenoma hipofisario** monoclonal benigno (macroadenomas, 70%). La hipersecreción ectópica se ha descrito en tumores carcinoides bronquiales, pancreáticos y linfomas.
- Es una enfermedad **rara** (incidencia 5 casos por millón/año; prevalencia 60 casos por millón).
- La edad de presentación más frecuente 30-50 años. Si está presente antes del cierre de los cartílagos de crecimiento, se denomina **gigantismo**.

- Los adenomas hipofisarios pueden secretar GH sola o en combinación con otras hormonas hipofisarias (**25% prolactina**).
- **Anatomía patológica:** densamente o escasamente granulados, adenoma mixto productor de GH y prolactina, adenoma monomorfo mammosomatotrofo (GH y PRL), adenoma acidófilo de células troncales y plurihormonales.
- El **diagnóstico suele ser tardío**, con una demora de unos 4-10 años (lentitud de los síntomas, baja sospecha clínica y la derivación a distintos especialistas).
- Es importante instaurar **tratamiento temprano** para evitar la morbimortalidad futura y el deterioro irreversible de la calidad de vida.

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas y signos son debidos al exceso de GH e IGF-I en los tejidos y dependen de su **concentración, edad, tamaño** tumoral y **retraso** en el diagnóstico.
- Se desarrolla de forma **insidiosa**. Es una enfermedad grave, de afectación multiorgánica, mortal si no se trata.
- Las alteraciones más características son la **prominencia frontal**, el **prognatismo**, el **engrosamiento cutáneo** y el aumento del tamaño de los **zapatos y anillos**.
- En niños y adolescentes, **gigantismo**.

Manifestaciones clínicas acromegalia en 100 pacientes

Manifestaciones de exceso de GH	
Agrandamiento acral	100 ^a
Crecimiento excesivo de tejido blando	100
Hiperhidrosis	88
Letargo o fatiga	87
Aumento de peso	73
Parestesias	70
Dolor articular	69
Fotofobia	46
Papilomas	45
Hipertrichosis	33
Bocio	32
Acantosis <i>nigricans</i>	29
Hipertensión	24
Cardiomegalia	16
Cálculos renales	11
Alteración de otras funciones endocrinas	
Hiperinsulinemia	70
Intolerancia a la glucosa	50
Menstruaciones irregulares o amenorrea	60
Decremento de la libido, o impotencia	46
Hipotiroidismo	13
Galactorrea	13
Ginecomastia	8
Hipoadrenalismo	4
Manifestaciones locales	
Silla agrandada	90
Cefalea	65
Déficit visual	20

^aPorcentaje de pacientes en quienes estuvieron presentes estas características.

Adaptado de Tyrrell JB, Wilson CB. Pituitary syndromes. En: Friesen SR, ed. *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Lippincott; 1978.

Frecuencia de los principales signos y síntomas

Engrosamiento de partes acras	55-100%
Visceromegalia	80-90%
Hiperhidrosis/piel húmeda	50-90%
Artralgias	35-80%
Bocio	35-70%
Trastornos menstruales	30-85%
Diastema (separación de los dientes)	30-85%
Cefalea	10-60%
Síndrome del túnel carpiano	25-50%
Hipertensión arterial	18-50%
Déficit campimétrico	5-61%
Intolerancia a la glucosa/ diabetes mellitus	10-70%
Disminución de la libido	12-46%
Astenia	10-38%
Galactorrea	5-38%
Apnea del sueño	5-30%
Enfermedad coronaria	11-13%
Alteraciones del humor/irritabilidad	4-12%

Manifestaciones de la acromegalia

Efecto compresivo del adenoma hipofisario

Cefalea
Defectos campimétricos
Hiperprolactinemia
Compresión del tallo hipofisario
Hipopituitarismo
Hipotiroidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo

Efectos sistémicos del exceso de GH/IGF-I

Visceromegalias
Cambios cutáneos y de partes blandas
Engrosamiento de partes acras
Engrosamiento cutáneo e hipertrofia de tejidos blandos
Hiperhidrosis
Papiloma cutáneo y acantosis nigricans

Manifestaciones cardiovasculares

Hipertrofia biventricular o septal asimétrica
Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedad coronaria
Arritmias
Hipertensión
Miocardiopatía

Manifestaciones metabólicas

Intolerancia a la glucosa
Diabetes mellitus
Resistencia a la insulina

Manifestaciones respiratorias

Macroglosia
Maloclusión de la mandíbula
Obstrucción de la vía aérea superior
Alteraciones del sueño
Apnea del sueño (central y obstructiva)
Alteración en la ventilación

Manifestaciones óseas y articulares

Aumento del grosor del cartilago articular
Artralgias y artritis
Síndrome del túnel carpiano
Osteopenia

Manifestaciones endocrinológicas

Bocio
Hipercalciuria
Galactorrea
Disminución de la libido, disfunción eréctil
Irregularidades menstruales

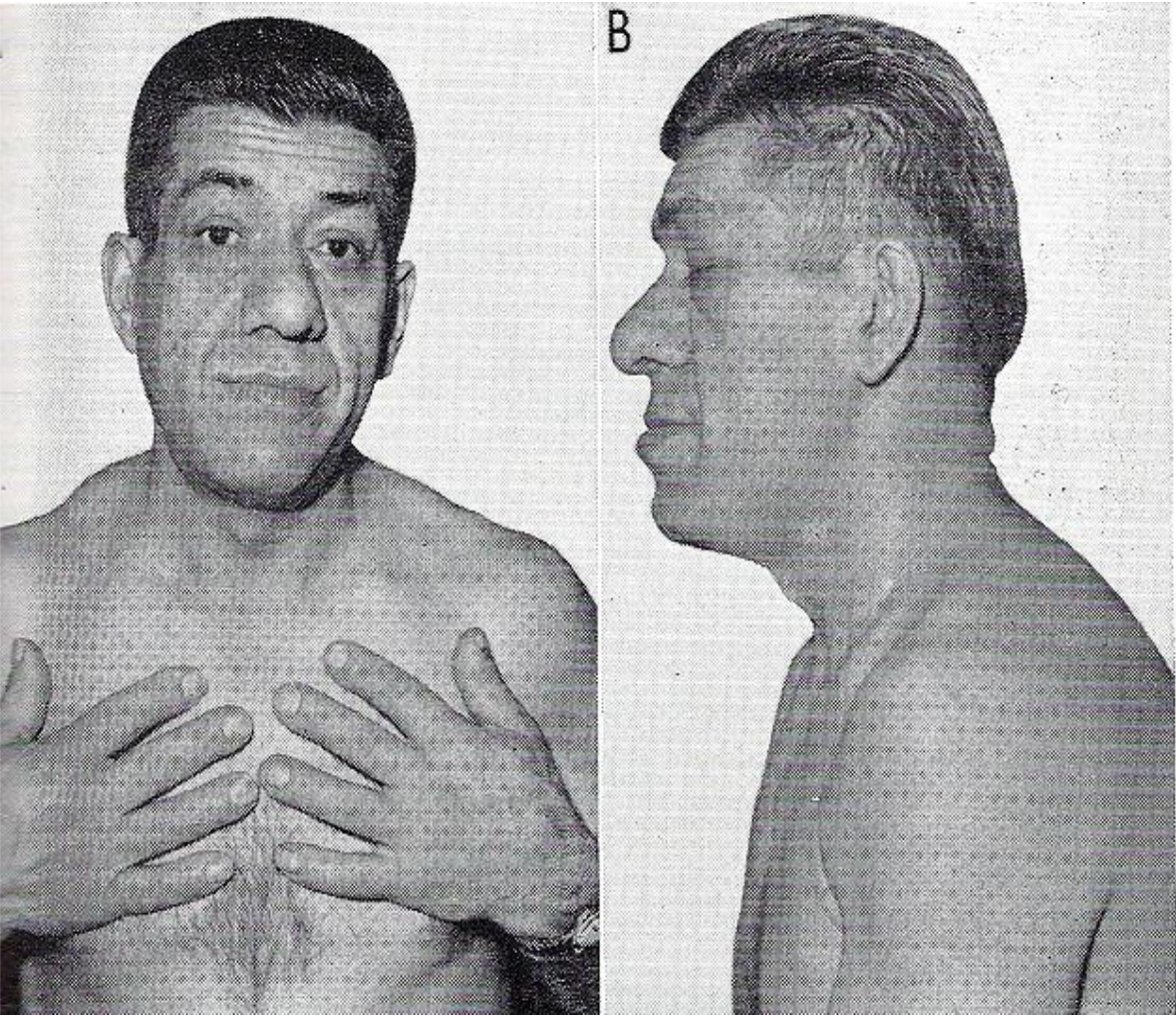
Modificada a partir de: Cordero RA, Barkan AL. Diagnosis of acromegaly. Endocr Metab Disord. 2008;9:13–19.

- La **hipertrofia larígea** y la **macrogllosia** son las responsables de las dificultades respiratorias, de las apneas nocturnas (50%) y de la dificultad de la intubación durante la anestesia. La **apnea obstructiva del sueño**, puede desembocar en insuficiencia respiratoria grave.
- La **artropatía acromegálica** está presente en la mayoría de los pacientes mientras que el síndrome del túnel carpiano sólo en la mitad.

- **Cardiomegalia** (en la práctica totalidad de los pacientes): hipertrofia cardíaca con alteración del llenado ventricular, disfunción telediastólica del ventrículo izquierdo.
- **Alteraciones psíquicas**, desde pérdida de autoestima, motivación, depresión...
- En la piel pueden observarse **acrocordones (skin tags)**, frecuentemente asociados a **poliposis intestinales**.
- Estudios prospectivos demuestran que el **cáncer de colon** se presenta con el doble frecuencia que en la población general, con una tasa de muerte mayor de la esperada.



Greenspan Endocrinología básica y clínica 9ºed.



Neurocirugía contemporánea ISSN 1988-2661



Hospital de San José. FUCS. Bogotá. Colombia.

Diagnóstico

- Clínico: Sospecha clínica.



1977



1981



1983



1988

- **Bioquímico:**

- Aumento de IGF-I basal** en ayunas. (edad y sexo).

- No supresión de GH tras SOG (75g).**

- Medición GH basal, 30-60-90 y 120 minutos tras 75g glucosa.

- Valores nadir de GH $<1\mu\text{g/l}$ ó $0,4\mu\text{g/l}$ ultrasensible, descartan acromegalia.

- Patologías en las que no se produce supresión de GH (DM insulinodependiente, cirrosis hepática, malnutrición, anorexia nerviosa, insuficiencia renal, obesidad, pubertad...)---Valor basal de IGF-I.

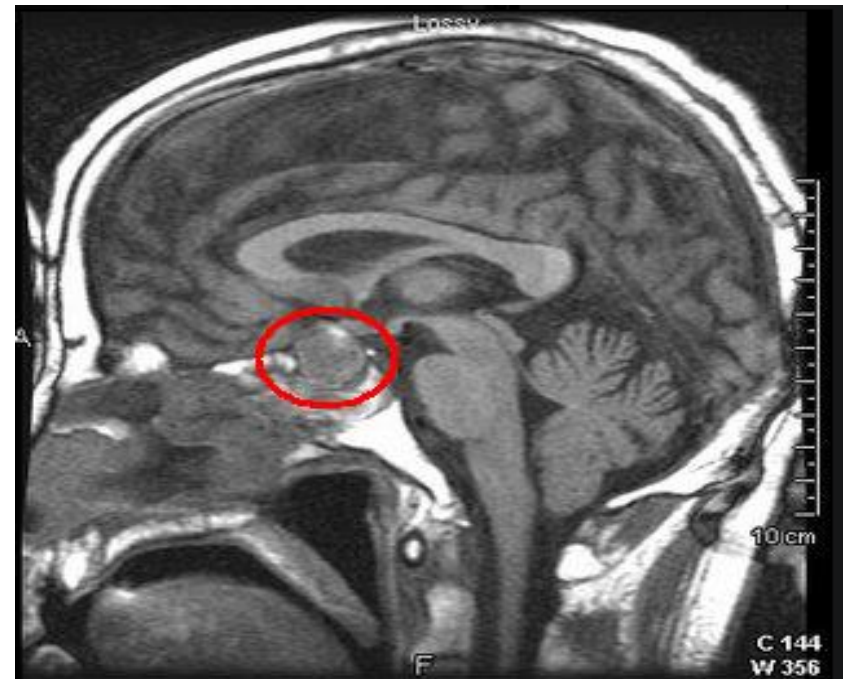
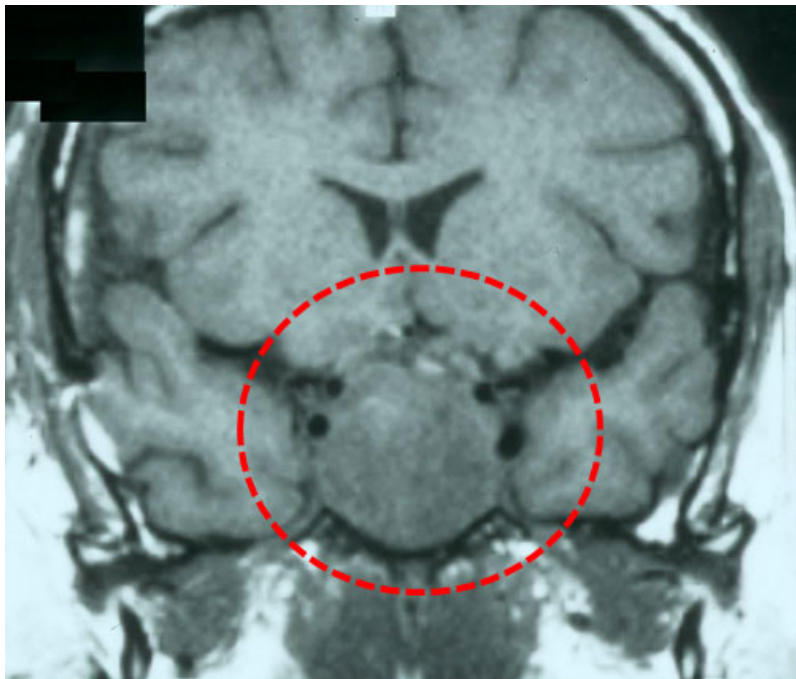
- La **medición aislada de GH no** permite su diagnóstico (secreción prusátil). Sin embargo, un valor medio de secreción integrada de GH en 24 horas $<2,5$ ug/l excluye el diagnóstico de acromegalia.
- El papel de las **ALS** e **IGFBP**:

La IGF-I circula unida a proteínas de transporte (IGF-binding proteins) (IGFBP-3) y a una subunidad ácido-lábil (ALS), formando un complejo ternario de 150 kDa cuyos componentes son todos GH dependientes y sintetizados en el hígado.

-La IGF-I total presenta una S100% para el diagnóstico de acromegalia, ALS del 89% y la IGFBP-3 tiene un 27% FN.

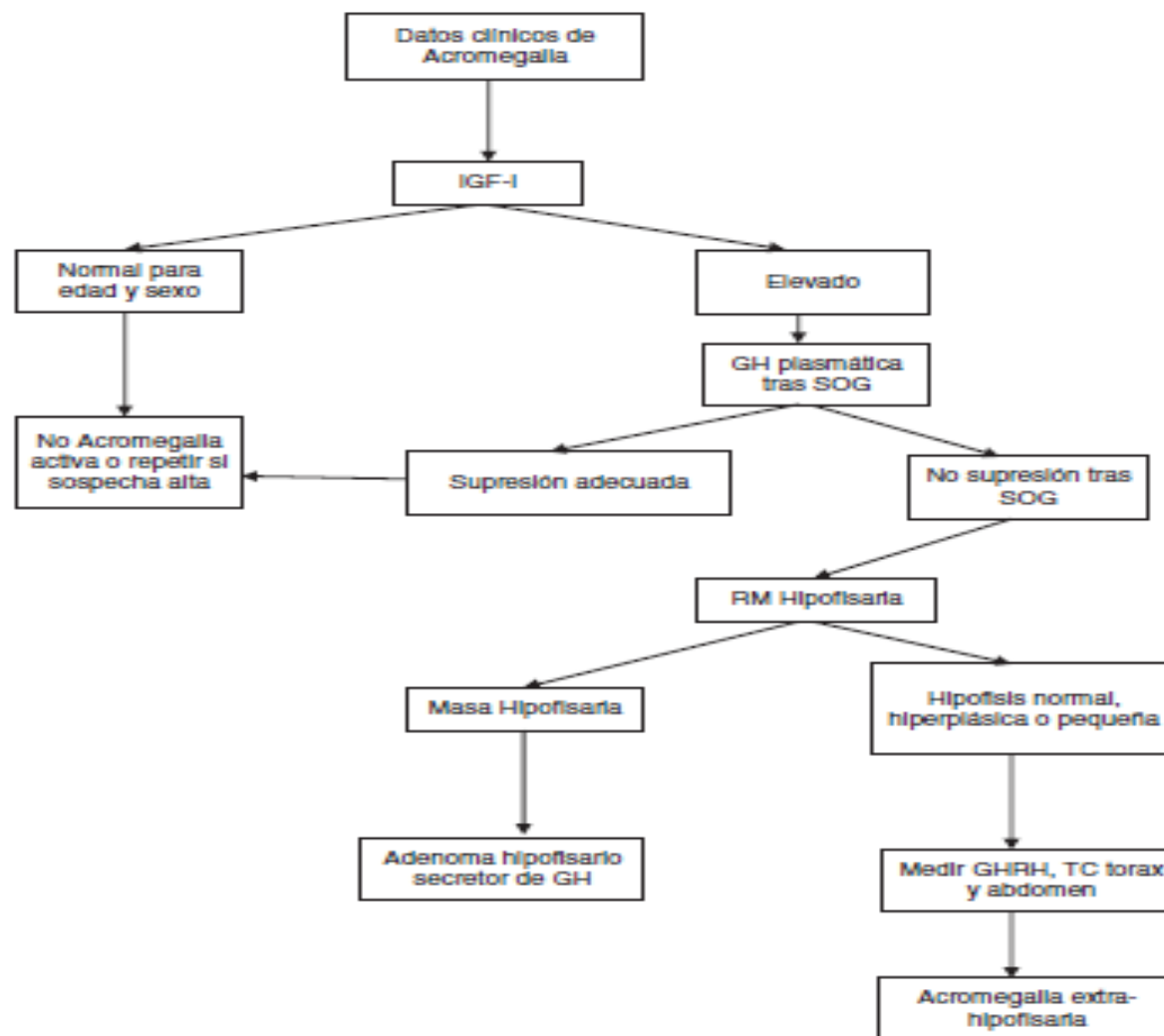
- **Morfológico:**

- RM hipofisaria + Campimetría.
- TC body / Octreoscan.



- No olvidar medir otros niveles hormonales: PRL, ACTH, LH y FSH, TSH, testosterona, T4l y cortisol.

Algoritmo diagnóstico



Tratamiento

- **Objetivos** del tratamiento:
 - Normalización hormonal;
 - Control/erradicación tumoral;
 - Control de los síntomas, mejora de la calidad de vida y control de las comorbilidades;
 - Prevención de la mortalidad prematura.

Se deben tratar todos los pacientes por la elevada morbimortalidad de la enfermedad, individualizando en cada caso desde un **enfoque multidisciplinar**.

Cirugía

Tratamiento de **primera línea** en la mayoría de pacientes.

De elección:

- microadenomas;

- macroadenomas:

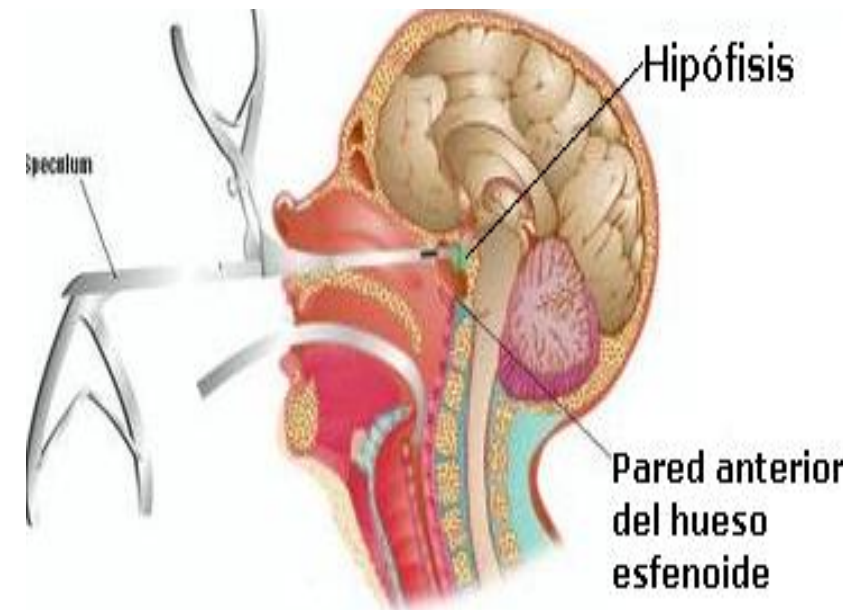
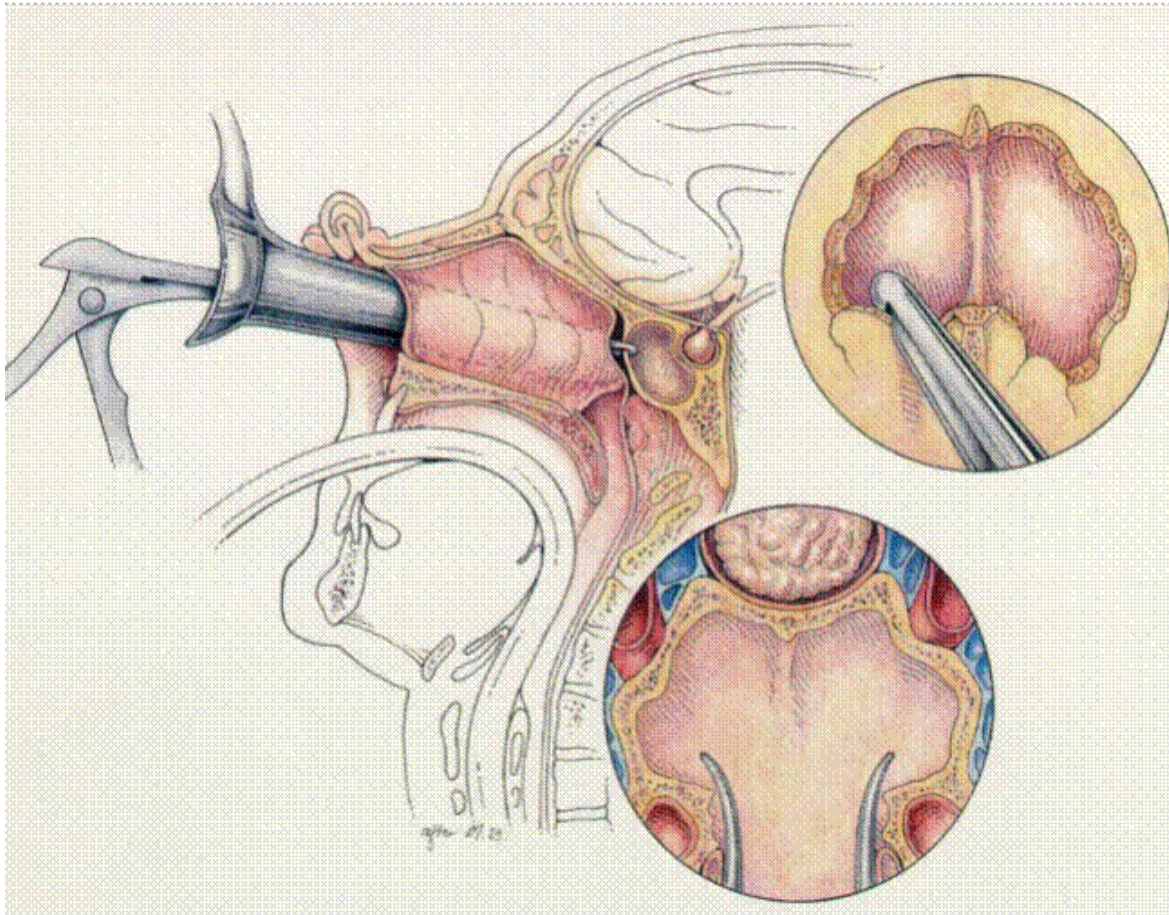
 - + síntomas compresivos/subsidiarios de curación quirúrgica.

 - + no subsidiarios de curación (disminuir tamaño tumoral y facilitar respuesta a tratamiento complementario).

El tratamiento con análogos de somatostatina preoperatorio (controvertido): tumores que no pueden ser extirpados totalmente (macroadenomas con extensión supraselar) si no se acompañan de síntomas compresivos graves.

- La **cirugía transesfenoidal** del adenoma hipofisario es la técnica quirúrgica de elección. La cirugía transcraneal es excepcional.
- La eficacia se correlaciona de forma **inversamente** proporcional al tamaño tumoral, concentraciones preoperatorias de GH e IGF-I y experiencia del cirujano.
- **Tasas de curación:**
 - Microadenomas 75-95%,
 - Macroadenomas no invasivos 40-68%.
- La tasa de **complicaciones quirúrgicas** es del 5-7% (fístula de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida, hemorragia local, sinusitis, alteración de pares craneales) y la mortalidad <1%.
 - El porcentaje de panhipopituitarismo postquirúrgico oscila 5-21%.

Cirugía transesfenoidal



Tratamiento farmacológico

Primario:

- Alto riesgo quirúrgico.
- Baja probabilidad de curación cirugía.
- Rechazo de cirugía por parte del paciente.

Complementario:

- Fracaso de cirugía.
- En el intervalo de tiempo hasta que la radioterapia sea eficaz.

Preoperatorio:

- Demora de la cirugía.
- Mejora de las condiciones de la misma o del riesgo anestésico.
- Macroadenomas sin afectación quiasmática con baja probabilidad de curación quirúrgica.

Análogos de somatostatina (AASS)

- Son los fármacos **de elección**.
- Actúan uniéndose a los receptores 2 y 5 de la somatostatina (**SSTR2** y 5), inhibiendo la secreción de GH.
- **Octreótido**:
 - Corta duración (Sandostatin 0,1 mg, sc, 8-12h).
 - Larga duración (Sandostatin Lar 10, 20, 30 mg, im, mes).
- **Lanreótido**: larga duración (Somatulina 30 mg im y Somatulina autogel 60, 90, 120 mg sc).
- Un tercio de los pacientes son **resistentes** a AASS.

- **Eficacia** similar. Normalizan IGF-I y suprimen GH, 50-70%. Disminuyen tamaño tumoral 50%. Mejoran enfermedad cardiovascular.
- **Efectos adversos:**
 - Más frecuentes: **GI** (dolor abdominal, diarrea malabsortiva, flatulencia, hinchazón, náuseas y vómitos). Frecuentes al iniciar el tratamiento que desaparecen posteriormente.
 - Deterioro en la tolerancia a la glucosa, disminución de la síntesis de insulina **DM**.
 - Otros: dolor y eritema en el lugar de inyección, anorexia, litiasis biliar, déficit B12 y vitaminas liposolubles, bradicardia, alopecia, pancreatitis.

Predictores de respuesta:

BUENA RESPUESTA AASS

- Mujeres.**
- Tumores pequeños, poco invasivos.**
- Mayor edad.**
- Oncogen gsp.
- Radioterapia previa.
- Tumores densamente granulados.
- Señal hipodensa en T2.
- Captación octreótido marcado.
- GH e IGF-I basales bajas.

PEOR RESPUESTA AASS

- Más jóvenes.**
- Tumores invasivos.**
- Tumores escasamente granulados.
- Señal hiperintensa en T2.
- GH e IGF-I basales elevadas.
- Sin radioterapia previa.

Agonistas dopaminérgicos

- Suprimen directamente la secreción de GH hipofisaria al unirse al receptor **D2** de dopamina.
- **Bromocriptina** (Parlodel 2,5 mg); **Quinagolida** (Norprolac ,15mg/día); **Cabergolina** (Dostinex 0,5 mg).
- La **cabergolina** es el más utilizado, dosis 1-7 mg/semana, en la cena, 1-2 veces/semana.
 - Reduce GH<2ug/l (50%), normaliza IGF-I (33%) y en algunos casos reducción de la masa tumoral.
 - Se puede administrar junto con AASS aumentando la supresión hormonal en un 30-40%.

- Indicado en casos con **discreta elevación de IGF-I y tumores mixtos** (GH y PRL)---la concentración de PRL no predice la respuesta en la acromegalia.
- **Efectos secundarios:**
 - Más frecuentes: **GI** (náuseas, vómitos, malestar epigástrico)
 - Uso prolongado, dosis elevadas (>3g/sem): Disfunción de las **válvulas cardíacas**.
 - Control ecocardiográfico.
 - Otros: hipotensión ortostática, congestión nasal, disnea, vértigo, insomnio, fibrosis retroperitoneal, epistaxis, estreñimiento, arritmias, astenia y vasoespasma periférico inducido por el frío.

Antagonista del receptor de GH

- **Pervisogmat** (PEG)(Somavert 10mg): análogo sintético de la GH que se une a su mismo receptor y bloquea los efectos de la GH, concretamente IGF-I de forma dosis dependiente y reversible.
- Al actuar de forma periférica, los niveles de GH hipofisaria no se inhiben sino que aumentan (disminuye el feedback negativo de IGF-I sobre la hipófisis)---sólo se **monitoriza IGF-I**.
- Es el fármaco que **mejor controla** las concentraciones de IGF-I (normaliza 90%). Administración sc, diaria, 10-40 mg (la dosis necesaria para conseguir la normalización guarda relación con los niveles basales de GH e IGF-I).

- **Indicado** en pacientes que no responden a cirugía, radioterapia u otros tratamientos médicos o en los que el control de la glucemia sea importante (reduce concentración de glucosa e insulina).
- Las **mujeres** y pacientes con **mayor IMC** necesitan dosis más elevadas.
- La **radioterapia** previa mejora la respuesta al tratamiento.
- **Efectos secundarios:**
 - Elevación de enzimas hepáticas** (2,5%) x3 LSN (primeros 3 meses, autolimitada, no dependiente de dosis).
 - Otros: déficit funcional GH, lipohipertrofia y dolor en el lugar de inyección, cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, dislipemia, aumento de peso, síndrome gripal.

Tratamientos combinados

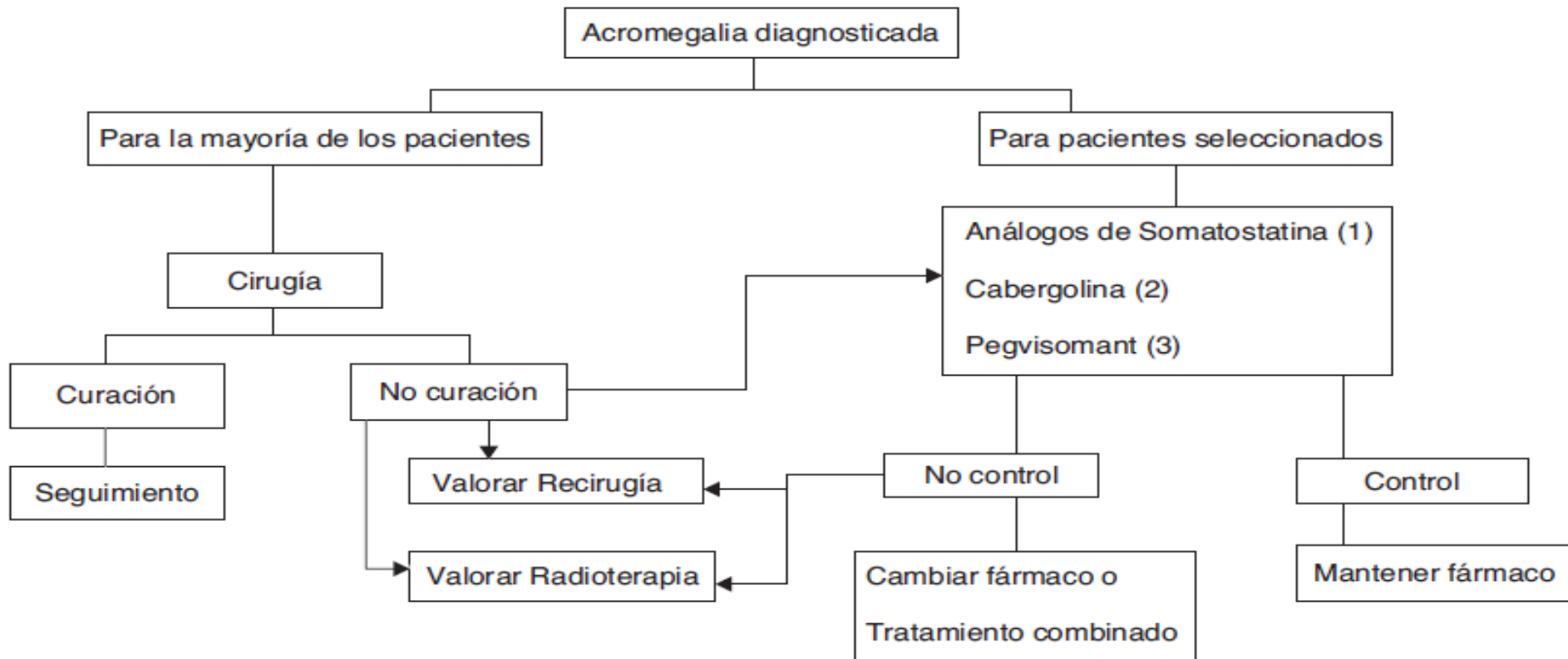
Si no se consigue respuesta óptima clínica o bioquímica.

- **AASS + Cabergolina:** 40% normaliza IGF-I. La respuesta no se relaciona con niveles ni IH positiva para PRL.
- **Cabergolina+ Pervisomat:** 68%.
- **AASS + Pervisomat:**
 - Más eficaz que por separado, aunque en resistentes a AASS no aporta más eficacia que la monoterapia con PEG.
 - AASS disminuyen el tamaño tumoral y PEG mejora glucemia, pero aumenta la toxicidad hepática (más riesgo en DM).

Radioterapia

- Se emplea como **adyuvante**, si no respuesta a cirugía o fármacos.
- Controla la **secreción** hormonal (hasta 15 años) y el **tamaño** tumoral (más rápido).
- Radioterapia **esterotóxica** fraccionada o **radiocirugía** con gamma knife.
- Más de la mitad de los pacientes presentan **hipopituitarismo** a los 10 años, por lo que obliga a seguir anualmente la función hipofisaria.

Algoritmo diagnóstico



-) De elección. Tratamiento primario en los que no se intervengan.
-) A valorar: ancianos, discreta elevación de GH e IGF-I, tumores mixtos (GH+PRL).
-) No admitido en ficha técnica como primera opción farmacológica. A valorar en sujetos con clínica muy intensa o IGF-I muy elevada.

Comorbilidades

- **PÓLIPOS Y CÁNCER DE CÓLON**

- Mayor prevalencia de pólipos, no suficiente evidencia de mayor riesgo de cáncer de colon.

- Mayor mortalidad de la esperada (ratio 2,47).

Colonoscopia de cribado al diagnóstico (cada 5 años).

- **SÍNDROME APNEA DEL SUEÑO (70%):**

- Hipertrofia faríngea y macroglosia/Central.

- Puede remitir con tratamiento, aunque suele persistir.

Oximetría domiciliaria-----Polisomnografía nocturna.

- **OSTEOARTICULARES Y DENTALES**

- Artropatía acromegálica (irreversible).
- Síndrome del túnel del carpo (puede mejorar).
- Hipercalciuria e hipercalcemia (GH + Alt. Vitamina D). Reversible.
 - Si persiste----- ¿MEN?
- Osteoporosis: *DMO y niveles de Ca al diagnóstico.*

- **HTA** (40%).

- **MIOCARDIOPATÍA** (Arritmias e hipertrofia ventricular 40%):

- CT, c-LDL, c-HDL, TG.
- ECG, EcoCG.
- Valoración sistema arterial periférico.

- **DM**
 - Factor predictor de aumento de mortalidad.
 - Mejora con el control niveles de GH.
 - Objetivo: HbA1c < 6,5%.
 - Cambio a Pervisomat.
- **PSICOSOCIALES:** Test AcroQoL.
- **MORTALIDAD**
 - Incremento de 2-2,5 veces.
 - La normalización disminuye el riesgo. GH<1 ug/l mortalidad similar a la esperada.

Seguimiento a largo plazo

- **RM** a los 3-4 meses de la cirugía y a los 3-4 meses del inicio del tratamiento médico. Posteriormente al año.
- Control de **función hipofisaria** (RT) y **comorbilidades**.
- **Crecimiento tumoral** (3,2%):
 - Evolución natural de los adenomas hipofisarios. Los cambios en el volumen no dependen de la duración del tratamiento, se relacionan con tumores de mayor agresividad o por efecto rebote tras la retirada de los AASS.
 - Se debe evitar PEG en monoterapia en pacientes con macroadenoma o en tumores próximos al quiasma óptico.

Criterios de control de la acromegalia

Enfermedad controlada

- No clínica.
- GH al azar < 2,5 ng/ml.
- IGF-I normal (edad, sexo).

Enfermedad activa

- Clínica activa
- GH al azar elevada
- Gh tras SOG >1 ug/l ó >0,4 ug/l ultrasensible
- IGF-I elevada (sexo, edad).

Bibliografía

- “Manual del residente de Endocrinología y Nutrición”. SEEN. 2014.
- “Endocrinología básica y clínica”. Greenspan. 9ªed.
- “Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia”. Cordido F et al. Grupo Neuroendocrinología SEEN.
- “Manual de Endocrinología y Nutrición” Botella JI et al.
- “Tratado de Endocrinología” Williams. 11ªed.

