



CIENCIA E INNOVACIÓN EN
SALUD

Acromegalia and hypofisarian adenomas: a review of literature

Acromegalia y adenomas hipofisarios: una revision de la literatura

Paola Caamaño-Villafañe¹, Sihara Gil-Barrera¹, Yancarlos Ramos-Villegas¹, Hugo Corrales-Santander², Alfonso Pacheco-Hernandez¹, Yelson Alejandro Picón Jaimes¹, Luis Rafael Moscote-Salazar¹

¹Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

²Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Submitted 18 Jan 2019

Accepted 22 Aug 2019

Published 26 Oct 2019

Editor in chief

Isaac Kuzmar
editor@revcis.com

Corresponding author

Paola Caamaño
Villafañe

pao-cv28@hotmail.com

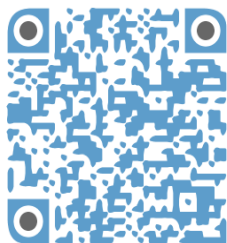
DOI 10.17081/innosa.76

© Copyright

2019 Caamaño-
Villafañe¹ et al.

Distributed under
Creative Commons CC-
BY 4.0

OPEN ACCESS



ABSTRACT

La acromegalia es una condición que engloba determinadas manifestaciones clínicas ocasionadas por altos niveles séricos de la hormona del crecimiento que, en la mayoría de los casos, es debida a la presencia de adenomas hipofisarios. La temprana sospecha clínica de esta entidad y su oportuno diagnóstico permite que el tratamiento genere tasas altas de remisión de la enfermedad. Los productores de la hormona de crecimiento representan del 10 al 25%, sus manifestaciones clínicas inespecíficas, sumadas al comportamiento insidioso de la enfermedad, conducen a retraso en su diagnóstico y tratamiento, de tal forma que la sospecha de esta condición en el comienzo de aparición de signos y síntomas resulta relevante para disminuir su morbilidad.

RESUMEN

Acromegaly is a condition that includes certain clinical manifestations caused by high serum levels of growth hormone that, in most cases, is due to the presence of pituitary adenomas. The early clinical suspicion of this entity and its timely diagnosis allows the treatment to generate high rates of remission of the disease. Growth hormone producers account for 10 to 25%, its unspecific clinical manifestations, added to the insidious behavior of the disease, lead to a delay in its diagnosis and treatment, in such a way that the suspicion of this condition at the beginning of the appearance of signs and symptoms is relevant to decrease its morbidity.

Keywords: acromegaly; Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma; tumor
Palabras clave: acromegalia; adenoma Hipofisario Secretor de Hormona del Crecim; tumor

I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias adeno-hipofisarias son tumores de naturaleza benigna que tienen su origen en grupos celulares de la hipófisis anterior, corresponden al tipo de tumor más frecuente que ocupa la silla turca y es el tercer tipo de tumor intracraneal que habitualmente se presentan en la cavidad, constituyendo el 10-15% de las mismas (1, 2). La prevalencia mundial exacta no ha sido definida con certeza por su característica silente, sin embargo, estudios en el campo de la radiología y medicina forense sugieren que es de aproximadamente 20% (2). Estos tumores, se manifiestan clínicamente por compresión de estructuras adyacentes por “efecto de masa” y su funcionalidad hormonal, lo que lleva al clínico a sospechar de ellos (1). Los adenomas pituitarios han sido clasificados según diversas características, la OMS, por su parte, ha optado por hacer un enfoque más amplio al reconocer en el 2017, con la reevaluación de su clasificación previa, el rol de los factores de transcripción en la diferenciación de estirpes de células tumorales, las células de origen y su secreción, y la posible tumorigénesis del adenoma, como se muestra en la tabla 1, contemplando que algunos, como el adenoma somatotropo escasamente granulado, adenoma corticotrofo silencioso, adenoma de células de Crooke, adenoma lactotrofo en la población masculina, y el adenoma plurihormonal Pit-1 positivo, tienen un comportamiento clínico más agresivo (1).

La acromegalia es una enfermedad caracterizada por una excesiva y acelerada secreción de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), regulador de la homeostasis del hueso, que en un 98% de los casos es debido a tumores hipofisarios hipersecretores y, mucho menos frecuente, a producción ectópica, lo que conlleva a un crecimiento anormal del esqueleto y de los tejidos blandos, la misma condición en los niños es conocida como gigantismo (3). A pesar de que la GH ejerce su acción de modo directo sobre las células esqueléticas blancas, la mayor proporción de sus acciones son mediados por IGF-1 y se encuentra regulada por la hormona paratiroidea (3). Sin embargo, la relevancia clínica de estas hormonas radica en el hecho que el aumento desproporcionado de las mismas puede afectar la dinámica ósea, produciendo manifestaciones clínicas típicas como la acromegalia y el gigantismo (3,4)

II. EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores más frecuentes de la silla turca en la vertiente endocraneal del esfenoides son los adenomas hipofisarios, constituyendo el 10% de la totalidad de neoplasias en el sistema nervioso y el 25% de las que son resecadas quirúrgicamente, el porcentaje de aquellos resecados aumenta debido a los avances en el área de la imagenología y medicina forense y la concientización por parte del clínico en su sospecha, aunque la

mayoría son incidentalomas, sin importancia clínica funcional y están presentes a lo largo de la vida (1). Los adenomas pituitarios de significancia clínica se evidencian en 1/1100 en la población general, en orden de frecuencia el prolactinoma ocupa el primer puesto con una presentación entre el 50-60% de los casos, seguido del adenoma productor de hormona de crecimiento o somatotrofo con 10-25% y el adenoma de células corticotropas en un 5-10%, el menos frecuente es el tirotropinoma con una presentación menor del 1% (6).

Con respecto a la presentación clínica del tumor productor de GH, la acromegalia es una condición rara y un 95% de los casos es producto de un tumor pituitario secretor de naturaleza benigna (7). Se presenta de la misma manera en el género masculino y femenino con una edad media al momento de la confirmación diagnóstica entre 40 a 50 años (hasta el 5% de los casos en menores de 20 años), y como su evolución y progresión es lenta, la enfermedad es diagnosticada después de 5 años o más después de su inicio (7).

El 15% de los pacientes con características acromegálicas, recurren a los servicios de salud para modificación de sus facciones faciales, entre estos se encuentra el pronunciamiento típico de los rasgos cutáneos (agrandamiento de la nariz y orejas), manos y pies, el engrosamiento del surco frontal, los labios, las arrugas en la piel y pliegues nasolabiales y el prognatismo de la mandíbula, lo que conlleva a oclusión dental desfavorable, a menudo muy relacionada con enfermedades sistémicas y tumorales. El gigantismo, una condición con similar etiopatogenia, que ocurre en niños y jóvenes representa el 5% de los casos (7).

III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido al retraso en el diagnóstico de la enfermedad por la clínica inespecífica y el curso insidioso de la acromegalia es relevante sospechar de esta entidad en pacientes que presenten la sintomatología típica o inespecífica (ver **Tabla 2**) para el diagnóstico y manejo oportuno (8).

El crecimiento excesivo de los tejidos blandos y óseos generan cambios sutiles en la apariencia física incluso en etapas iniciales, como el aumento de tamaño de labios y nariz, protuberancias frontales en cráneo, prognatismo, ensanchamiento del maxilar, separación de piezas dentarias y mala oclusión de la mandíbula (9,10).

Existe afectación articular que se traduce en artropatías de grandes articulaciones, a nivel de columna vertebral puede existir ampliación vertebral con presencia de osteofitos y cifoescoliosis y como consecuencia del edema sinovial de la articulación de la muñeca y ligamentos puede existir compresión del nervio mediano, por lo que presentan síndrome de túnel del carpo, además, puede existir engrosamiento de la piel con hipertriosis y aumento de glándulas sebáceas y sudoríparas.

(9,11).

Estos pacientes cursan con apnea del sueño a razón de obstrucción de las vías respiratorias superiores ocasionada por la macroglosia e hipertrofia de la mucosa y del cartílago laríngeo (9,12). Dentro de las alteraciones cardiovasculares, la más frecuente es la hipertrofia ventricular cardíaca, desarrollada no a expensas de la hipertensión arterial, la cual también se presenta en estos pacientes. A su vez, pueden cursar con exoftalmos y glaucoma de ángulo abierto asociado a hipertrofia de tejidos extraoculares (9,12).

El crecimiento excesivo de tejidos blandos, huesos y cráneo, sumado a las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, incrementan la mortalidad en pacientes no tratados (13), especialmente en aquellos con retraso en el diagnóstico por la sintomatología inespecífica o ausencia de manifestaciones clínicas de acromegalia, como es el caso de los adenomas silenciosos somatotropos los cuales cursan con aumento en los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (14).

IV. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas de laboratorio

La medición de los niveles de la GH y de IGF-1 son marcadores útiles para el diagnóstico de acromegalia, la primera presenta variaciones en los niveles séricos de acuerdo con el ciclo circadiano, ejercicio físico, estado de ayuno, niveles de glucosa sanguínea y su secreción pulsátil, resultando útil para el diagnóstico y seguimiento (8,9) . A pesar de no existir un consenso establecido acerca del punto de corte para la GH, debido a la variabilidad de las pruebas inmunométricas existentes, se considera que los niveles séricos normales son menores a 1 mg/L (idealmente 0.3 a 0.4 mg/L) en las dos horas siguientes posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr (8,9) . Sin embargo, estos valores de GH no son confiables en pacientes diabéticos no controlados, con patologías hepáticas o renales, en tratamiento con estrógenos o en estado de embarazo (9).

Para interpretación de los valores de IGF-1 se debe tener en cuenta la edad del paciente, índice de masa corporal, raza, ciclo circadiano, niveles séricos de tiroxina y esteroides. Este sirve como marcador para el estado de actividad de la enfermedad con vida media más larga y menos fluctuante en comparación con la GH (15).

Pruebas de imágenes

La RM hipofisaria contrastada tiene alta sensibilidad para la detección de adenomas (tumores) hipofisarios con tamaños de al menos 2mm, al igual que otros parámetros relevantes para el abordaje terapéutico como localización, tamaño y compromiso anatómico peritumoral, incluyendo si existe compromiso de carótidas y seno cavernoso

(9,16). Los adenomas con señal hipointensa en T2 en una RM hipofisaria suelen ser de menor tamaño y menos invasivos, no obstante, se asocian a niveles altos de hipersecreción de GH (17).

V. TRATAMIENTO

Manejo quirúrgico

Es la principal opción terapéutica en la mayoría de los pacientes, quienes recuperan los niveles séricos normales de GH una hora después de la resección del adenoma hipofisario secretor (9,18). El método quirúrgico preferido es la adenomectomía microquirúrgica transesfenoidal, donde pacientes que tengan microadenomas circunscritos y niveles séricos de GH <40 mg/L son curados (9). El abordaje quirúrgico transcraneal es recomendable en tumores con extensión a fosa media, aquellos donde no sea posible la vía transesfenoidal o pacientes con recidivas en los que la cirugía transesfenoidal haya sido de difícil realización (16). Alrededor del 90% de los pacientes que cursan con microadenomas (<1 cm dm) y cerca del 50% con macroadenomas (>1 cm dm) logran la remisión de la enfermedad, dado por niveles séricos de GH y IGF-1 normales (19).

Las complicaciones de la intervención quirúrgica para la resección de un adenoma hipofisario acarrearán riesgos de déficit visual, fuga del líquido cefalorraquídeo o formación de fístulas, meningitis, formación de un hematoma selar, hipopituitarismo, diabetes insípida transitoria o permanente (14).

Los determinantes relacionados a altos índices de remisión de la enfermedad incluyen la realización del procedimiento quirúrgico en centros con alta experiencia en el campo, niveles séricos bajos de GH, tumores de pequeño tamaño, la resección extrapseudocapsular y valores de GH <1ng/ml en las primeras 72 horas del postoperatorio. Por el contrario, se observan índices de baja remisión en pacientes que cursan con macroadenomas o tumores invasivos (18).

El abordaje multidisciplinario entre el equipo quirúrgico y endocrino resulta relevante tanto en el preoperatorio, para la instauración de corticoides, como del postoperatorio para el manejo de posibles alteraciones endocrinas después de la intervención quirúrgica (16).

Terapia farmacológica

El manejo farmacológico es recomendable en pacientes de edad avanzada o en aquellos en quienes está contraindicada la cirugía, aunque, y debido a que se ha demostrado disminución del tamaño del tumor, se utiliza en ocasiones antes del manejo quirúrgico para lograr reducir su tamaño (16).

Los agonistas de la dopamina, como la cabergolina, tienen la ventaja de ser de bajo costo y de fácil vía de administración (oral), sumado al importante control bioquímico que genera en alrededor de un tercio de los pacientes (8,18), se recomienda en pacientes en los que no ha sido efectivo el tratamiento con análogos de somatostatina, controlando los niveles de IGF-1 en el 40 a 50% de los pacientes (20, 21).

Los análogos de la somatostatina han sido el pilar fundamental de la terapia farmacológica en estos pacientes, logrando que cerca del 60% de los pacientes tratados con octeotride o lanreotide logren el control de la enfermedad (18). El Pasireotide es un medicamento de la nueva generación de estos análogos que ha sido usado para el tratamiento de la acromegalia persistente después de una cirugía o cuando esta se encuentra contraindicada en el paciente, logrando altos índices de control endocrino y disminución del tamaño del tumor en comparación con el octeotride (22).

El pegvisomant, un antagonista del receptor de GH, recombinado genéticamente, también se ha sido utilizado en los últimos años como tratamiento de primera línea (18). En pacientes con enfermedad leve no controlada que reciben pegvisomant, la combinación con cabergolina permite alcanzar niveles normales de IGF-I y evita la necesidad de pegvisomant en dosis más altas (21).

VI. CONCLUSIONES

Dentro la variedad de presentación de los adenomas hipofisarios, los productores de la hormona de crecimiento representan del 10 al 25%. Sus manifestaciones clínicas inespecíficas, sumadas al comportamiento insidioso de la enfermedad, conducen a retraso en su diagnóstico y tratamiento, de tal forma que la sospecha de esta condición en el comienzo de aparición de signos y síntomas resulta relevante para disminuir su morbilidad. El abordaje terapéutico puede realizarse mediante un procedimiento quirúrgico, farmacológico o mixto, sin embargo, es importante que sea individualizado y que se enfoque en la mejora de la calidad de vida del paciente.

Tabla 1. Adaptada de la clasificación patológica de tumores hipofisarios de la OMS. 2017. (5)

TIPO DE ADENOMA	VARIANTE MORFOLOGICA	HORMONAS SEGÚN HISTOQUIMICA	FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y COFACTORES ASOCIADOS
Somatotrofo	somatotrofo denso granulado	GH, subunidad α	Pit-1
	Somatotrofo escasamente granulado	GH	Pit-1
	Mammosomatotrofo	GH + PRL (en las mismas células) \pm subunidad α	Pit-1, ER α
	Somatotrofo- lactotrofo mixto	GH + PRL (en diferentes células) \pm subunidad α	Pit-1, ER α
Lactotrofo	lactotrofo escasamente granulado	PRL	Pit-1, ER α
	lactotrofo densamente granulado	PRL	Pit-1, ER α
	Acidófilo de células madre	PRL, GH (focal y variable)	Pit-1, ER α
Tirotrofo		β -TSH, subunidad α	Pit-1, GATA2
Corticotrofo	corticotrofo densamente granulado	ACTH	Tpit
	corticotrofo poco granulado	ACTH	Tpit
	de células de Crooke	ACTH	Tpit
Gonadotrofo		β -FSH, β -LH, subunidad α (varias combinaciones)	SF-1, GATA2, ER α
De células nulas		Ninguno	Ninguno
Prurihormonales	-A.plurihormonal positivo para Pit-1 (anteriormente denominado adenoma del subtipo 3 silencioso)	GH, PRL, β -TSH \pm α -subunit	Pit-1
	Adenomas con combinaciones inmunohistoquímicas inusuales.	Varias combinaciones	

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de Acromegalia

Diaforesis
Cefalea
Apnea del sueño
Alteraciones menstruales (oligomenorrea/amenorrea)
Diabetes mellitus tipo 2
Síndrome de túnel del carpo
Artropatías
Cifoescoliosis
Aumento de labios y nariz
Macroglosia
Protuberancias frontales en cráneo
Prognatismo
Exoftalmos

REFERENCIAS

1. *Practice E, Electronic R, Rapid P, Articles E.* UPDATE ON THE CLINICOPATHOLOGY OF PITUITARY ADENOMAS. 2018;
2. *Lake MG, Hospital USN.* Pituitary Adenomas: An Overview. *Am Fam Physician.* 2018;88(5):319–27.
3. *Ben-shlomo A.* Acromegaly. 2018;37(2008):101–22.
4. *Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Bracaccia E, Giampietro A, et al.* Expert Review of Endocrinology & Metabolism Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. 2016;6651(May).
5. *Mete O, Lopes MB.* Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. 2017;(August):228–43.
6. *Castaño L, Martínez I, Piscina D, Portillo N, Rica I.* Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. 2017;8:35–45.
7. *Vilar L, Freitas C, Ruy V, Raissa L.* Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2016.
8. *Hossain B, Drake WM.* Acromegaly. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;45(8):480–3.
9. *Ben-Shlomo A, Melmed S.* Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):101–22.
10. *Marques P, Korbonits M.* Genetic Aspects of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun;46(2):335–74.
11. *Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Bracaccia E, Giampietro A, et al.* Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2016 May;11(3):263–70.
12. *Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ.* Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018 Sep;61(3):407–21.
13. *Sousa L, Isabelle T, Oliveira B De, Andre S, Lopes L, Augusto C, et al.* Hearing Loss in Acromegaly - A Review. 2018;1–4.
14. *Mayson SE, Snyder PJ.* Silent Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Mar;44(1):79–87.

- 15. Hong GK, Payne SC, Jane JA.** Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016 Feb;49(1):21–32.
- 16. Bagga V, Sinha S.** Surgery for pituitary tumours. *Surg.* 2017 Oct;35(10):556–62.
- 17. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al.** Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Apr;22(2):169–77.
- 18. Zahr R, Fleseriu M.** Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. 2018; (September):57–61.
- 19. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorer MO, et al.** Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2732–40.
- 20. Cooper O, Greenman Y.** Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Aug;9(August):1–8.
- 21. Kuhn E, Chanson P.** Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):121–8.
- 22. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al.** Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):791–9.