

Documentos de los grupos de trabajo

Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la acromegalia

T. LUCAS Y M. CATALÀ, EN NOMBRE DEL GRUPO DE TRABAJO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN*

**Miembros del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición:
C. Villabona (coordinador), M. Català, T. Lucas, B. Moreno, G. Obiols, C. Páramo, A. Picó, E. Torres, C. Varela, B. Zugasti, S. Webb, I. Halperin y L. Castaño.*

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de la hormona de crecimiento (GH), que se inicia después del cierre de los cartílagos de conjunción. Si el cuadro aparece antes ocasiona gigantismo. Se asocia a un aumento de la mortalidad por enfermedades vasculares y respiratorias. Su incidencia es de 3-4 nuevos casos por millón de habitantes y año, y su prevalencia es de 40 a 70 casos por millón.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente es un tumor hipofisario, el resto de las causas son excepcionales (tabla 1).

CLÍNICA

Se trata de una enfermedad de comienzo insidioso con cambios progresivos y lentos que al inicio, con frecuencia, pasan inadvertidos. La edad de comienzo se halla entre los 30 y los 50 años. En la tabla 2 se exponen las manifestaciones clínicas, que dependen de:

1. Hipersecreción de GH.
2. Crecimiento tumoral y compresión de estructuras vecinas.

La clínica de la acromegalia por aparatos y órganos, se presenta en la tabla 3.

DIAGNÓSTICO

Clínico

De presunción ante un biotipo característico. Es útil la comparación con fotografías retrospectivas.

Hormonal

Se basa en la demostración de una excesiva producción de GH y/o alteraciones en la dinámica de su secreción.

Manuscrito recibido el 18-10-2004; aceptado para su publicación el 25-10-2004.

TABLA 1. Causas de la acromegalia

<i>Exceso de secreción de GH (99%)</i>
Tumores hipofisarios
Adenoma productor de GH (60%)
Adenoma mixto GH-prolactina (20-25%)
Otros (adenoma mamosomatotrofo, plurihormonal, etc.)
Tumores hipofisarios ectópicos (seno esfenoidal o parafaríngeo)
Tumores extrahipofisarios (páncreas, ovario, mama y pulmón)
<i>Exceso de producción de GHRH (< 1%)</i>
Tumor hipotalámico: hamartoma, ganglioneuroma, coristoma
Tumor extrahipotalámico
Tumor carcinoide
Tumor de islotes pancreáticos
Carcinoma medular de tiroides
Otros: feocromocitoma, carcinoma de células pequeñas de pulmón, adenoma adrenal, carcinoma endometrial y de mama
<i>Secreción o excesiva acción de factores de crecimiento (con GH e IGF-I normales)</i>

GH: hormona de crecimiento; GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

TABLA 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la acromegalia

Cambios acros/faciales
Oligomenorrea
Hiperhidrosis
Cefalea
Parestesias/síndrome del túnel carpiano
Impotencia sexual
Hipertensión arterial
Bocio
Defectos visuales

IGF-I sérica

1. Primera prueba de cribado.
2. Método habitual: inmunorradiométrico con extracción previa.
3. Valores normales (µg/l):
 - 19-39 años: 118-450.
 - 40-54 años: 80-340.
 - Más de 54 años: 60-260.
 (Nota: conversión: 1 nmol/l = 1 ng/mL [1 µg/l] × 0,130.)
4. Necesidad de tener valores normales propios, ajustados por edad y sexo, para cada laboratorio.

TABLA 3. Afección de aparatos y órganos en la acromegalia

Alteraciones generales
Excesivo crecimiento de partes acras

Alteraciones osteoarticulares
Prognatismo
Artralgias
Artropatía
Artritis

Efectos compresivos del tumor
Cefalea
Alteraciones visuales
Infarto hipofisario
Afección de pares craneales

Alteraciones cutáneas
Facies tosca
Hipersudoración
Acné
Piel grasa
Acrocordones

Alteraciones cardiovasculares y respiratorias
Hipertensión arterial
Cardiomegalia
Disnea
Síndrome de apnea del sueño

Alteraciones digestivas
Macroglosia
Pólipos de colon
Aumento de tamaño de los órganos digestivos

Alteraciones psicosexuales
Disminución de la libido
Alteraciones menstruales
Impotencia sexual
Depresión/disminución de la vitalidad

Possible asociación a neoplasia endocrina múltiple (tipo 1)

5. Los valores séricos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) están aumentados en sujetos normales durante la pubertad y el embarazo.

6. La concentración sérica de IGF-I puede estar algo disminuida en: malnutrición, diabetes mellitus mal controlada, hepatopatía e hipotiroidismo.

7. En la acromegalia aparecen cifras elevadas.

Frenación de GH sérica después de 75 g de glucosa

Es la prueba de elección:

1. Normal: se considera normal una supresión de GH inferior a 1 µg/l.

2. Acromegalia:

– No frenación de GH (o frenación incompleta): 85 al 90%.

– Elevación paradójica: 10 al 15%.

GH sérica basal

Tiene poco valor diagnóstico, puesto que no discrimina entre sujetos normales y pacientes con acromegalia. Unas concentraciones séricas inferiores a 0,4 µg/l excluyen acromegalia siempre que los valores séricos de IGF-I también sean normales.

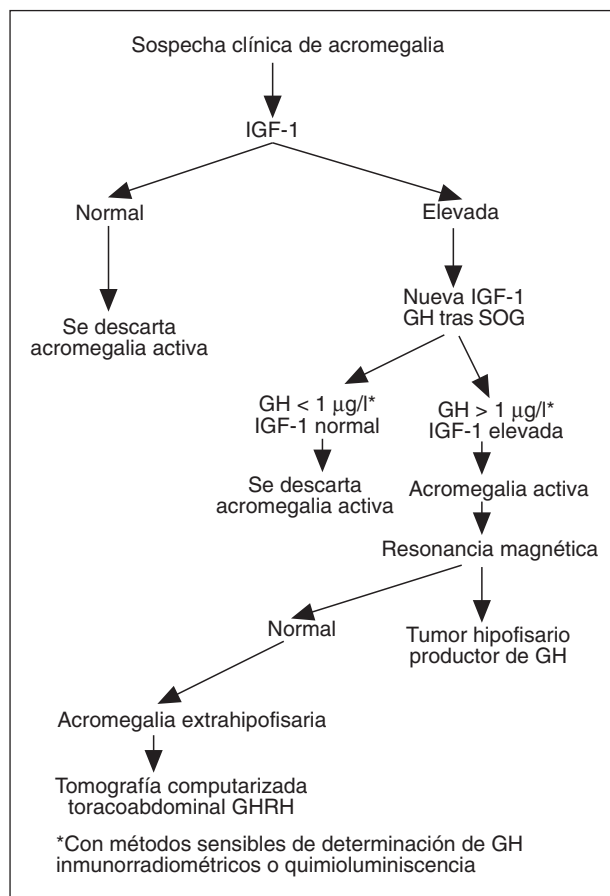


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la acromegalia. *Con métodos sensibles de determinación de la hormona de crecimiento (GH) inmunorradiométricos o quimioluminiscencia. SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Secreción integrada de GH sérica durante 24 h

Extracción continua o cada 10 min. Distingue claramente entre sujetos normales y pacientes con acromegalia. Requiere tiempo y es cara. Concentraciones séricas inferiores a 2,5 µg/l excluyen acromegalia.

Determinación de la hormona liberadora de GH sérica

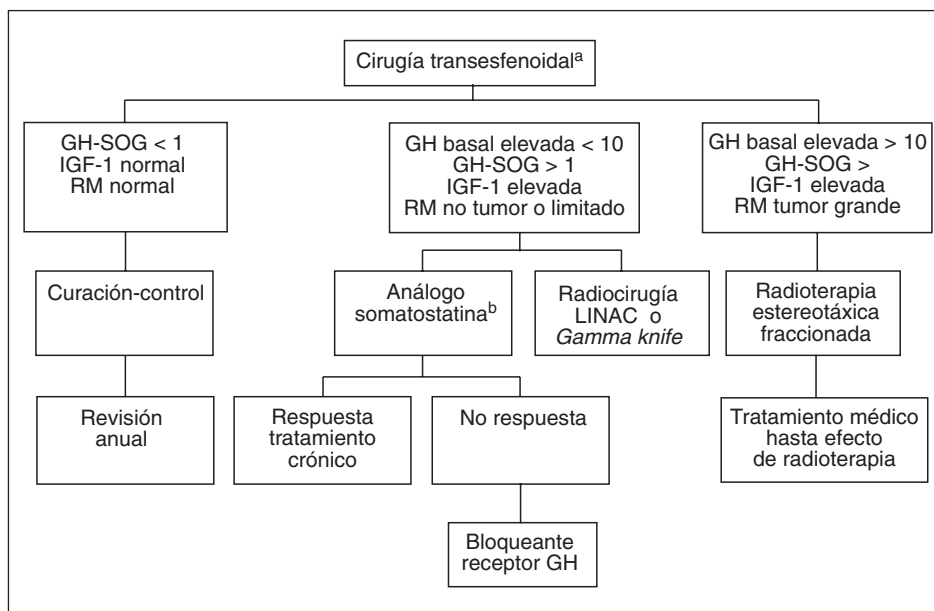
Únicamente se determinará si se sospecha que la acromegalia es causada por tumor ectópico productor de hormona liberadora de GH (GHRH). Valor normal inferior a 75 pg/ml (remitir muestra al Hospital Carlos III, Madrid).

Estudio del resto de la función hipofisaria

Prolactina sérica

Entre el 20 y el 25% de los tumores de acromegalia cosegregan prolactina. Realizar, al menos, 2 determinaciones basales.

Fig. 2. Aproximación terapéutica a la acromegalia. La hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) están expresadas en $\mu\text{g/L}$. GH-SOG: prueba de sobrecarga oral de glucosa; RM: resonancia magnética; LINAC: acelerador lineal. ^aEl tratamiento médico puede ser el primario en algunos pacientes cuando existen contraindicación o rechazo de la cirugía, especialmente si el tumor es pequeño, el cuadro clinicobioquímico leve y la edad avanzada. ^bProbar el tratamiento inicial con agonistas dopaminérgicos sólo en los casos con GH e IGF-I muy poco elevados (véase texto) y, sobre todo, si presentan de un modo concomitante elevación de prolactina (PRL).



Resto de la función hipofisaria

Determinación habitual en suero de hormonas basales (corticotropina [ACTH], cortisol, tirotropina [TSH], tiroxina libre [T_4 L], Hormona foliculoestimulante [FSH], hormona luteinizante [LH], testosterona [varones] o 17- β -estradiol [mujeres]). Opcionalmente, se practicará triple estímulo (*megatest*).

Localización y extensión

1. Resonancia magnética (RM): permite la caracterización del tumor (tamaño del adenoma, extensión, relación con estructuras vecinas).
2. Campimetría: objetiva la afectación del quiasma (sólo indicada en macroadenomas con extensión supraselar).
3. Gammagrafía con ^{111}In DTPA octeótrida. Solamente está indicada si existe sospecha de tumor ectópico productor de GHRH.
4. Tomografía computarizada (TC) toracoabdominal: permite el estudio radiográfico del pulmón y el páncreas en busca de ectópico GHRH (aparato digestivo).
5. Endoscopia digestiva: si se sospecha tumor ectópico productor de GHRH.

Otras exploraciones

Es necesario valorar su indicación en cada paciente:

1. Hemograma, bioquímica general (incluyendo calcemia y fosforemia, fosfatasa alcalina y calciuria).
2. Electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma.
3. Radiografía de cráneo, tórax, manos y pies (partes blandas) y columna.
4. Colonoscopia.
5. Oximetría: si existe clínica de apnea del sueño.

En la figura 1 se expone el algoritmo diagnóstico de la acromegalia.

TRATAMIENTO

La mortalidad en la acromegalia no tratada, o parcialmente tratada, duplica o triplica la esperada para los sujetos normales sanos de la misma edad.

Objetivos

1. Erradicar el tumor y prevenir o revertir el síndrome compresivo.
2. Normalización de la secreción de GH e IGF-I (con algún tratamiento sólo de IGF-I).
3. Preservar el resto de la función hipofisaria.
4. Revertir las deformidades físicas y las alteraciones sistémicas y metabólicas.

Cirugía

1. Por vía transesfenoidal.
2. Tratamiento primario de elección salvo contraindicaciones quirúrgicas o rechazo.

Radioterapia

1. Radioterapia estereotáxica fraccionada: restos posquirúrgicos importantes inextirpables, cuyo crecimiento no controla el tratamiento médico. 4.500-5.000 cGy en 5 o 6 semanas.
2. Radiocirugía (*gamma-knife* o acelerador): restos posquirúrgicos pequeños alejados de la vía óptica no controlables con tratamiento médico.
3. Acelerador de protones o de partículas alfa: disponible en muy pocos centros.
4. Radioterapia convencional: debe ser abandonada.

Farmacológico

En general, está indicado en el tratamiento coadyuvante:

- Fracaso de la cirugía o en espera de la acción de la radioterapia.

- Puede intentarse como tratamiento primario en: *a)* contraindicación o rechazo de la cirugía, y *b)* pacientes de edad avanzada con tumor pequeño y cuadro clínico y bioquímico leve.

1. *Agonistas dopaminérgicos*. Sólo indicado probar en casos con GH e IGF-I séricos muy poco elevados (2 o 3 veces lo normal), sobre todo si presentan concomitantemente hiperprolactinemia. Fármaco de elección: cabergolina: 1-4 mg/semana.

2. *Análogos de la somatostatina*.

- Indicaciones: fracaso con otras terapias y como tratamiento primario en las situaciones antes indicadas. El tratamiento con análogos de la somatostatina es también efectivo en la acromegalia causada por tumores con secreción ectópica de GHRH. Es dudosa su indicación como tratamiento preoperatorio (aunque mejoran el estado general preanestésico y algunas manifestaciones clínicas, no existen datos concluyentes que indiquen mejoría de los resultados de la cirugía transesfenoidal).

- Preparados disponibles: *a)* octeótrida subcutánea: (Sandostatin®), administración subcutánea cada 6 u 8 h. Dosis: 300 a 1.500 µg/día (hoy día no utilizada como tratamiento crónico); *b)* octeótrida LAR (microesferas) (Sandostatin LAR®) 10, 20 y 30 mg; intramuscular profundo; administración cada 28 días; *c)* Lanreótida (microesferas) (Somatulina®) 30 mg; intramuscular profundo; administración cada 10 o 14 días, y *d)* lanreótida gel (Somatulina autogel®) 60, 90 y 120 mg; subcutáneo profundo en la región glútea; administración cada 28 o 56 días.

- Efectividad: estos fármacos consiguen descensos de las concentraciones séricas de GH a cifras inferiores a 2,5 µg/l en el 40 o el 50% de los pacientes, y normalizan las concentraciones séricas de IGF-I en alrededor del 40%. También inducen una reducción moderada del tamaño del tumor en algo menos de la mitad de los pacientes.

- Efectos indeseables: dolor abdominal, distensión, flatulencia y náuseas; suelen acontecer sólo con las primeras inyecciones. La formación de cálculos biliares, en general asintomáticos, o el crecimiento de los preexistentes es un hecho relativamente común (el 20-30% de los tratados).

- Bloqueadores del receptor de GH. El pegvisomant (Somavert®) es actualmente el único bloqueador del receptor de GH. De comercialización reciente, se administra en inyección subcutánea en dosis de 10, 15 o 20 mg/día (dosis máxima 40 mg/día). Los estudios preliminares muestran una normalización del IGF-I sérico en más del 90% de los pacientes. La GH no sirve como parámetro de control. No tiene ningún efecto sobre el tamaño del tumor.

CRITERIOS DE CURACIÓN/CONTROL

- GH sérica tras sobrecarga oral de glucosa inferior a 1 µg/l.

- IGF-I sérico normal, ajustado a edad y sexo.

- Ausencia de tumor en la RM (no exigible para el control).

En la figura 2 se expone una aproximación terapéutica a la acromegalia.

SEGUIMIENTO

- Acromegalia curada: cada 1-2 años.

- Acromegalia activa: al menos cada 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3411-8.
- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:86-91.
- Consensus Statement. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 3099-102.
- De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3567-72.
- Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3537-42.
- Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:495-500.
- Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3808-16.
- Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg*. 1998;89:353-8.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. S. Consensus. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:526-9.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 667-74.
- Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg*. 2003; 98:719-24.
- Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-4.
- Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3419-26.