

La acromegalia es una enfermedad producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de la hormona del crecimiento (GH) que se inicia después del cierre de los cartílagos de crecimiento.

La función hipofisaria normal está sometida a un estrecho control hipotalámico y de retroalimentación negativa que comprende la propia GH, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y las hormonas hipotalámicas: la hormona liberadora de GH, que potencia la secreción de GH y su transcripción génica, y la somatostatina, que inhibe su secreción y tiene escaso efecto en su síntesis. El papel de la nueva hormona ghrelina está aún por dilucidar. La acromegalia está causada en el 98% de los casos por un tumor secretor de GH localizado en la hipófisis, mientras que las causas extrahipofisarias son muy raras. La patogenia de estos tumores hipofisarios sigue siendo en gran parte desconocida y en su origen se han incluido tanto un defecto primario de la célula somatotropa hipofisaria como alteraciones en el control hipotalámico de la secreción de GH. A pesar de que se han descrito defectos moleculares asociados a estos adenomas, la base molecular de la tumorogénesis hipofisaria está por definir.

Palabras clave: Acromegalia. Adenoma hipofisario. Etiología. Patogenia.

ABSTRACT

Acromegaly is a disease due to an inadequate and chronic hypersecretion of growth hormone initiated after epiphyseal fusion.

Normal pituitary function is subjected to a strict hypothalamic control and negative feedback including GH, IGF-I and hypothalamic hormones: GH-RH improves GH secretion and its gene transcription while somatostatin inhibits its secretion and has a limited effect on its synthesis. The role of the new

hormone, ghrelin, is yet to be clarified.

In 98% of cases acromegaly is due to a GH-secreting tumour located in the pituitary gland. Extrapituitary causes are very uncommon. The pathogenesis of these pituitary tumours is, in its majority, unknown, involving in its origin a primary defect of pituitary somatotroph cell and also disturbances in the hypothalamic control of GH secretion. Despite the fact that molecular defects associated with these adenomas have been described, the molecular basis of pituitary tumorigenesis remains to be elucidated.

Key words: Acromegaly. Pituitary adenoma. Aetiology. Pathogenesis.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia está producida casi en todos los casos por un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento (GH). El resto de lesiones que originan la enfermedad es excepcional. En la tabla 1 se resumen todas las causas posibles de acromegalia.

PATOGENIA DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

La patogenia de los tumores hipofisarios productores de GH sigue siendo objeto de estudio. En teoría podrían tener los siguientes orígenes: *a*) un defecto primario de la célula somatotropa hipofisaria; *b*) una alteración en el control hipotalámico de la secreción de GH, o *c*) una combinación de ambos episodios, donde un defecto intrínseco de la célula somatotropa inicia la tumorogénesis inducida por factores paracrinos y endocrinos que regulan la secreción hormonal y el crecimiento celular. Se han realizado diversos estudios y observaciones clínicas que apoyan estas teorías¹⁻⁴.

Trastornos de la función de la célula somatotropa

La etiología hipofisaria se basa en el origen monoclonal de prácticamente todos los adenomas hipofisarios, hecho con la ausencia de hiperplasia peritumoral, que apoya la idea de que el origen tumoral se debe a un defecto primario de la célula somatotropa⁵. Datos clínicos como la baja recidiva de la acromegalia tras la exéresis de un microadenoma también orientan en este sentido.

Se ha descrito la participación de múltiples oncogenes y factores de crecimiento en el desarrollo de adenomas secretores de GH. El *Gsp* (gen de la subunidad α de la proteína G estimuladora [Gs]) produce una mutación puntual en dos *loci* importantes de la cadena α de la proteína Gs, lo que

Este trabajo ha sido financiado por el FIS y el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Red de Grupos RGTO (G03/028), la Red de Centros RCMN (C03/08), la Secretaría Xeral de Investigación e Desenvolvemento (PGIDIT02BTF91801PR), la Xunta de Galicia y el Ministerio Español de Ciencia y Tecnología.

Correspondencia: Dr. M. Lorenzo Solar.
Unidad de Alteraciones Alimentarias-Endocrinología.
Hospital de Conxo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Ramón Baltar, s/n. 15706 Santiago de Compostela. La Coruña. España.
Correo electrónico: roberto.peino.garcia@sergas.es

Acromegalia

TABLA 1. Etiología de la acromegalia

Intrahipofisaria (98%)
Secreción excesiva de GH Adenoma denso o escasamente granulado (60%) Adenoma mixto de GH y PRL (25%) Adenoma mamosomatotropo (10%) Adenoma acidófilo de células madre Adenoma plurihormonal Carcinoma hipofisario secretor de GH
Extrahipofisario (< 2%)
Secreción excesiva de GH Adenoma de tejido hipofisario ectópico (seno esfenoidal o parafaríngeo) Tumor extrahipofisario productor de GH.
Secreción excesiva de GH-RH Central (eutópica). Tumores hipotalámicos: gangliocitoma, hamartoma, coristoma Periférica (ectópica). Tumores extrahipofisarios: de islotes pancreáticos, carcinoide (bronquial, intestinal, tímico), feocromocitoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma medular de tiroides, adenoma adrenal
Síndromes hereditarios asociados con acromegalia
Síndrome de McCune-Albright Acromegalia familiar Neoplasia endocrina múltiple de tipo I Síndrome de Carney

GH: hormona de crecimiento; GH-RH: hormona liberadora de GH.

conlleva una hidrólisis disminuida de la glutamil-transpeptidasa (GTP) con una activación permanente del sistema de la adenilato-ciclasa de la GH, produciéndose una secreción incontrolada de GH y una hiperplasia somatotropa. La mutación de *Gsp* es el defecto genético descrito con más frecuencia en asociación con tumores secretores de GH y ha sido encontrada en el 30% de los tumores esporádicos⁶. Otros oncogenes implicados en los tumores hipofisarios son el oncogén *Ras* y el gen transformador de tumor hipofisario (*Pttg*), este último aislado a partir de tumores hipofisarios y cuya abundancia se relaciona con el tamaño y el grado de invasividad del tumor⁴.

Otro mecanismo descrito consiste en una pérdida del carácter heterocigoto (inestabilidad cromosómica) de los cromosomas 11, 13 y 9, especialmente en los macroadenomas invasivos⁷ (tabla 2).

Hay 3 genes específicos ligados a los síndromes hereditarios asociados a la acromegalia que predisponen a la hiperplasia y la posterior tumorogénesis multifocal hipofisaria, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo I (NEM-1), el complejo de Carney y el síndrome de McCune-Albright⁴.

Trastornos de la secreción o acción de la hormona liberadora de GH

Se ha indicado que en la tumorogénesis hipofisaria estaría involucrada una función hipotalámica alterada como, por ejemplo, una secreción excesiva de hormona liberadora de GH (GH-RH) o una secreción deficiente o trastorno en la acción de la somatostatina. Aunque los adenomas expresan receptores de GH-RH, ghrelina y somatostatina, no se han publicado aún mutaciones activas de los receptores de la GH-RH o la somatostatina. Clínicamente, la presencia de estos receptores se traduce en que la mayoría de los tumores hipofisarios responden a los estímulos hipotalámicos manteniendo la pulsatilidad de la GH y respondiendo al tratamiento con análogos de la somatostatina⁴. La GH-RH estimula ligeramente la secreción de prolactina (PRL) y hasta un 40% de los pacientes con acromegalia presenta también hiperprolactinemia.

La GH-RH es necesaria para la diferenciación de la célula somatotropa, su proliferación y la regulación de la expresión de GH. Las características morfológicas hipofisarias de los pacientes con tumores productores de GH-RH tenían, en la mayoría de los casos, hiperplasia de las células somatotropas (incluido el paciente en el que se aisló y estructuró la GH-RH), pero varios pacientes presentaban adenomas hipofisarios en presencia de gangliocitoma hipotalámico con inmunorreactividad positiva a la GH-RH; sin embargo, el examen histopatológico de la mayor parte de los adenomas hipofisarios productores de GH no revela una hiperplasia de las células somatotropas del tejido que rodea al tumor, lo que implica la ausencia de una hiperestimulación hipotalámica generalizada⁸⁻¹⁰. En presencia de una metástasis hipofisaria de un tumor pancreático de GH-RH, las concentraciones extremadamente elevadas de GH-RH fueron incapaces de producir un adenoma hipofisario, lo que sugiere que están implicados otros factores todavía no bien caracterizados¹¹. La hiperexpresión del gen *GH-RH* en adenomas hipofisarios secretores de GH se ha correlacionado positivamente con el tamaño y la agresividad tumoral, se ha comunicado la presencia de un macroadenoma hipofisario invasivo secretor de GH-RH y GH con significativas implicaciones en la regulación autocrina y paracrina de la GH y la tumorogénesis a través de receptor de la GH-RH¹².

Recientemente se ha comunicado la presencia de 2 tumores neuroendocrinos intestinales productores de ghrelina sin sintomatología de acromegalia y con unas concentraciones

TABLA 2. Regiones de pérdida de heterocigidad asociadas a acromegalia

Locus cromosómico	Enfermedad asociada
13q14	Adenoma y carcinoma hipofisarios invasivos
11q13	Acromegalia familiar (no NEM-1)
9p	Adenoma hipofisario invasivo y no invasivo
2p16	Síndrome de Carney

NEM-1: neoplasia endocrina múltiple de tipo I.

de GH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) dentro de la normalidad^{13,14}.

ETIOLOGÍA DE LA ACROMEGALIA

La acromegalia tiene su etiología, en la inmensa mayoría de los casos (> 98%), en un tumor hipofisario productor de GH, solo o en combinación de otras hormonas hipofisarias, sobre todo la PRL. Habitualmente son macroadenomas y constituyen entre el 25 y el 30% de los tumores hipofisarios¹⁵. En este capítulo analizaremos brevemente las etiologías que pueden originar el síndrome clínico de la acromegalia; en función de su localización, la anatomía patológica y la clínica podemos establecer la clasificación que exponemos a continuación.

Intrahipofisarios

Adenomas productores sólo de GH

Pueden ser densa o escasamente granulados según contengan muchos o pocos gránulos en su citoplasma. Ambos tipos presentan pautas de crecimiento distintas: los densamente granulados (adenoma acidófilo clásico) suelen aparecer en pacientes de mayor edad, se asocian a un crecimiento insidioso y por regla general el tumor permanece confinado en la silla turca. Por el contrario, los escasamente granulados (adenoma cromóforo clásico) se presentan en pacientes más jóvenes y tienen un comportamiento más agresivo.

Adenomas mixtos (GH y PRL)

Son tumores bimorfos compuestos por dos células diferentes: lactotropas y somatotropas. Las células densamente granuladas son las productoras de GH y las escasamente granuladas las productoras de PRL. En general, presentan un crecimiento lento y sólo en un 30% de los casos son invasivos.

Adenomas mamosomatotropos

Son tumores raros monomorfos, es decir, están compuestos por un solo tipo de células mamosomatotropas, que es la célula progenitora común de la que derivan las células lactotropas y somatotropas. Expresa tanto GH como PRL, pero clínicamente es más manifiesta la acromegalia que la hiperprolactinemia. Presentan un crecimiento lento y en la mayoría de los casos son micro o macroadenomas intraselares.

Adenomas acidófilos de células madre

Los adenomas de células madre acidófilos son un tipo infrecuente de adenoma bihormonal monomorfo invasivo y de crecimiento rápido que expresa tanto GH como PRL, aunque clínicamente presentan sobre todo síntomas derivados de la hiperprolactinemia.

Adenomas plurihormonales

Son tumores hipofisarios que secretan al mismo tiempo hormonas no relacionadas citogenéticamente, como la subunidad α de la glucoproteína, la tirotropina (TSH), la PRL y/o la corticotropina (ACTH), en diversas combinaciones con la GH. Afectan por igual a ambos sexos y son más frecuentes en niños y adolescentes formando parte de la NEM-1. Desde el punto de vista clínico, un 70% presenta síntomas de exceso de GH y un 20% exceso de PRL; el hipertiroidismo y la enfermedad de Cushing son muy raros^{16,17}.

Carcinoma hipofisario productor de GH

Es un tumor muy raro. Para su diagnóstico se requiere la presencia de metástasis a distancia. Estas metástasis afectan principalmente a las meninges, el hígado, los huesos y los ganglios linfáticos¹⁸.

Extrahipofisarios

Adenomas hipofisarios ectópicos

Los adenomas extraselares productores de GH se originan exclusivamente en aquellas áreas en las que, por las características del desarrollo embriológico, pueden persistir restos de células anterohipofisarias, es decir, en el seno esfenoidal o parafaríngeo.

Tumores periféricos productores de GH

Aunque se ha identificado GH en diversos tumores, como el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de mama o en los tejidos ováricos, no cumplen los criterios de producción ectópica de GH, esto es: marcado gradiente en la concentración de GH en la fuente ectópica, resolución del cuadro clínico de acromegalia después del tratamiento con éxito del tumor y expresión del ARNm de GH en el tumor; así, podemos asegurar que es rarísima la acromegalia por producción heterotópica de GH. Se ha descrito acromegalia en tumor de células de islotes pancreáticos de localización intramesentérica¹⁹ y, más recientemente, en un caso de linfoma no Hodgkiniano²⁰.

Tumores hipotalámicos productores de GH-RH

Algunos tumores hipotalámicos, como los hamartomas, los coristomas y los gangliocitomas, pueden producir GH-RH y, por tanto, hiperplasia de células somatotropas o incluso adenomas hipofisarios productores de GH y, en consecuencia, acromegalia^{9,10}.

Producción ectópica de GH-RH

El aislamiento y la estructura de la GH-RH se obtuvieron originalmente en un carcinóide pancreático productor de acromegalia. Se han descrito gran variedad de tumores extrahipotalámicos productores de GH-RH. Así, hasta en un 25% de los tumores carcinoides se detecta inmunoreactividad positiva para GH-RH; sin embargo, la acromegalia es poco frecuente y se han descrito unas decenas de casos. Además de los tumores carcinoides (principalmente bronquiales), otros tumores implicados en la secreción de GH-RH son los de islotes pancreáticos, el feocromocitoma, el tumor medular de tiroides, y el cáncer de mama y endometrio; en general, parte de los tumores productores de GH-RH se dan en el contexto de la NEM-1¹⁰. La resección quirúrgica del tumor productor de GH-RH debe curar el cuadro y no es necesario realizar cirugía hipofisaria en estos pacientes²¹.

Síndromes hereditarios asociados a acromegalia

Hace más de 40 años se describió el primer caso de acromegalia familiar y, aunque desde el punto de vista epidemiológico y clínico su relevancia es escasa, sí tiene importancia en el estudio de los mecanismos patogénicos de los tumores hipofisarios.

Síndrome de McCune-Albright

Se caracteriza por displasia fibrosopolística, hiperpigmentación cutánea y anomalías endocrinológicas, como pubertad

Acromegalia

temprana, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia y acromegalia. Se ha detectado en estos pacientes mutaciones del *Gsp*, tanto en el tejido endocrino como en el no endocrino²². Esta mutación tiene como resultado una estimulación de la GH-RH que da lugar a hipersecreción de GH e hiperplasia somatotropa.

Acromegalia familiar

Es un trastorno muy poco frecuente autosómico dominante con penetración incompleta, distinta de la NEM-1, que causa acromegalia familiar y adenoma somatotrofo²³. En estas familias se ha demostrado una pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 11q13 diferente de la NEM-1²⁴.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo I

La NEM-1 es un trastorno autosómico dominante en el que están presentes un hiperparatiroidismo primario, tumores endocrinos pancreáticos y adenomas hipofisarios (principalmente prolactinomas y con menor frecuencia adenomas productores de GH). El gen *NEM-1* ha sido recientemente clonado a partir de la región 11q13. Este gen codifica una proteína nuclear denominada *menina* cuya función concreta es inespecífica²⁵.

Síndrome de Carney

Se caracteriza por máculas cutáneas hiperpigmentadas, mixomas cardíacos y en otras localizaciones e hiperactividad endocrina: síndrome de Cushing causado por hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria, adenomas productores de GH y/o PRL, adenomas y carcinomas tiroideos. Se han publicado casos de acromegalia clínica en un 10% de los pacientes con síndrome de Carney causada por tumores hipofisarios secretores de GH, normalmente entre la tercera y la cuarta décadas de vida; sin embargo, alrededor de un 75% de los pacientes con síndrome de Carney presenta elevación de GH e IGF-I. La transmisión es autosómica dominante y se localiza en el cromosoma 2p16 y, más recientemente, en la mutación del gen *PRKARIA*, en el cromosoma 17q24²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocrin Res*. 1983;4:271-90.
- Drange MR, Melmed S. Molecular pathogenesis acromegaly. *Pituitary*. 1999;22:43-50.
- Melmed S. Etiology of pituitary acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21:539-51.
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest*. 2003;112:1603-18.
- Herman I, Gonsky R, Fagin J. Clonal origin of secretory and non secretory pituitary tumors. *Clin Res*. 1990;38:296A.
- Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Ent A, et al. Imprinting of the Gs alpha gene *GNAS1* in the pathogenesis acromegaly. *J Clin Invest*. 2001;107:R31-6.
- Pei L, Melmed S, Scheithauer B. Frequent loss of heterozygosity at the retinoblastoma susceptibility gene (RB) locus in aggressive pituitary tumors: evidence for a chromosome 13 tumor suppressor gene other than RB. *Cancer Res*. 1995;55:1613-6.
- Faglia G, Spad A. The role of hypothalamus in pituitary neoplasia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1995;9:225-42.
- Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM, Horvath E, Ryan N, Kovacs K, et al. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58:796-803.
- Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev*. 1988;9:357-73.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Genka S, Katakami H, Jin L, et al. A growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic islet cell tumor metastasized to the pituitary is associated with pituitary somatotroph hyperplasia and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2731-7.
- Matsuno A, Katakami H, Sanno N, Ogino Y, Osamura RY, Matsukura S, et al. Pituitary somatotroph adenoma producing growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) with an elevated plasma GHRH concentration: a model case for autocrine and paracrine regulation of GH secretion by GHRH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3241-7.
- Corbetta S, Peracchi M, Capiello V, Lania A, Lauri E, Vago L, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3117-20.
- Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Sundin A, Eriksson BK, et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3739-44.
- Melmed S, Kleinberg D. Adenohipofisis. En: Reed P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors. *Tratado de endocrinología*. 10.^a ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 193-306.
- Kageyama K, Nigawara T, Kamat Y, Terui K, Anzai J, Sakihara S. A multihormonal pituitary adenoma with growth hormone and adrenocorticotrophic hormone production, causing acromegaly and Cushing disease. *Am J Med Sci*. 2002;324:326-30.
- Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Amr S. Endocrine, biochemical and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH) and alpha-subunit: evidence for secretion of TSH with increased bioavailability. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:704-11.
- Stewart PM, Carey MP, Grahan CT, Wright AD, London DR. Growth hormone secreting pituitary carcinoma: a case report and literature review. *Clin Endocrinol*. 1992;37:189-95.
- Melmed S, Ezrin C, Kovacs K. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med*. 1985;312:9-17.
- Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M, et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2000;342:1871-6.
- Spero M, White EA. Resolution of acromegaly, amenorrhea-galactorrhea syndrome, and hypergastrinemia after resection of jejunal carcinoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:392-5.
- Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, Corbetta S, De Sanctis L, Cappa M, et al. Parenteral origin of Gs-alpha mutations in the McCune-Albright syndrome and in isolated endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3007-9.
- Benlian P, Giraud S, Lahlou N. Familial acromegaly. A specific clinical entity—further evidence from the genetic study of a three-generation family. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:451-6.
- Tamura Y, Ishibashi S, Gotoda T, Yasufuku-Takano J, Takano K, Yamashita S, et al. A kindred of familial acromegaly without evidence for linked NEM-1 locus. *Endocr J*. 2002;49:425-31.
- Chandrasekharappa S, Guru SC, Manickam P. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type I. *Science*. 1997;276:404-6.
- Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotrophic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3860-5.