

Causas de la acromegalia  
Image



Image

**ENDO**<sup>TM</sup>  
on the go

**Causas de la  
acromegalia**

# Causas de la acromegalia<sup>1</sup>

**Los adenomas hipofisarios son la causa principal de la acromegalia en el 99% de los casos. En este artículo exploramos la patogenia y las complicaciones en el tratamiento de la acromegalia, además de la disminución de las tasas de mortalidad y la etiología cambiante.**

**En esta nota:**

- **Epidemiología: cambios en las últimas décadas**
- **Patogenia de los adenomas somatotropos**
- **Mortalidad: tasas disminuyendo y etiología cambiando**

En primer término, se observa que los adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento que causan acromegalia surgen como expansiones monoclonales de células somatotrofas diferenciadas y suelen ser esporádicos (ver "[¿Qué es la acromegalia?](#)"). Son casi invariablemente benignos, pero pueden ser localmente invasivos y mostrar un crecimiento progresivo a pesar del tratamiento.

El exceso persistente tanto de la hormona del crecimiento como de su hormona objetivo, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), da como resultado una amplia gama de comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, musculoesqueléticas, neurológicas y neoplásicas que podrían no ser reversibles con el control de la enfermedad. **La normalización del IGF-1 y la hormona del crecimiento** son los principales objetivos terapéuticos. Los objetivos adicionales del tratamiento incluyen la reducción del tumor, el alivio de los síntomas (ver "[Síntomas de la acromegalia](#)"), el manejo de las complicaciones, la reducción del exceso de morbilidad y la mejora de la calidad de vida.

La acromegalia es un trastorno poco común caracterizado por una **hipersecreción de la hormona del crecimiento** y su hormona diana periférica, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). La mayoría de los pacientes tienen un adenoma hipofisario secretor de hormona del crecimiento y presentan múltiples comorbilidades, a menudo graves, así como una calidad de vida (CdV) deteriorada en el momento del diagnóstico debido a retrasos en el reconocimiento del trastorno. A pesar de los avances en pruebas y técnicas de imagen de la hormona del crecimiento y del IGF-1, aún quedan lagunas sustanciales en el esclarecimiento del diagnóstico y el tratamiento de la morbilidad. Los objetivos del tratamiento incluyen el logro de concentraciones normales (específicas por edad y sexo) de IGF-1 y concentraciones de hormona del crecimiento medidas tanto mediante pruebas aleatorias como después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), según sea necesario.

En lo que refiere a **control del crecimiento tumoral, alivio de los síntomas, manejo de complicaciones** (ver "[Manejo de la acromegalia](#)") y **mejora de la calidad de vida** cabe destacar que, aunque la resección quirúrgica del adenoma pituitario, secretor de la hormona del crecimiento, suele ser el tratamiento de primera línea, en algunos casos específicos se opta por otro acercamiento inicial. Es importante reconocer las comorbilidades y requieren pruebas de detección, diagnóstico y tratamiento específicos rigurosos.

Hoy en día, dada la variedad de nuevas opciones de tratamiento médico, los profesionales deberían intentar adaptar el tratamiento a las características y preferencias únicas de cada paciente. Enfoques de manejo personalizados, como los brindados por equipos multidisciplinarios en centros de excelencia de tumores hipofisarios, deberían mejorar los resultados y, en última instancia, reducir la mortalidad asociada a la enfermedad.

## **Epidemiología: cambios en las últimas décadas**

Entre 1955 y 2013, se notificó una incidencia anual de 0,2 a 1,1 casos nuevos por cada 100.000 personas, en estudios epidemiológicos realizados principalmente en Europa, y los datos sugieren un aumento durante el período de tiempo observado. El rango de prevalencia notificado entre 2001 y 2013 es amplio: entre 2,8 casos por 100.000 personas y 13,7 casos por 100.000 personas. Un metaanálisis que abarcó el período 1955-2016 mostró una incidencia anual de 0,38 por 100.000 personas y una prevalencia global agrupada de 5,9 por 100.000 personas, con una considerable heterogeneidad entre los estudios.

Por otra parte, se han detectado tasas crecientes de acromegalia en áreas de alta contaminación industrial, lo que podría deberse a mayores concentraciones de sustancias químicas que alteran el sistema endocrino. Siguiendo esta línea de análisis, algunas poblaciones podrían tener un mayor riesgo de acromegalia y gigantismo. A su vez, los informes indican que la prevalencia de acromegalia está aumentando (de 5 a 6 por 100.000 personas entre 1971 y 1989 a 13 a 14 por 100.000 personas entre 2012 y 2014), probablemente debido a la mejora de las técnicas de diagnóstico y los cambios en los criterios de diagnóstico bioquímico que permiten la identificación de casos más leves, una mejor conciencia de la enfermedad y una mayor supervivencia de los pacientes que reciben tratamientos quirúrgicos y farmacológicos mejorados.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la quinta década de la vida (ver **[“Diagnóstico de la acromegalia”](#)**), aunque a un número cada vez mayor de pacientes mayores (más de 65 años) se les diagnostica acromegalia. En raras ocasiones, la acromegalia también se diagnostica en niños con gigantismo pituitario y en adultos jóvenes, desde la infancia hasta los 22 años. En un gran estudio retrospectivo de adultos jóvenes con gigantismo pituitario, la acromegalia se diagnosticó a una edad más temprana en las pacientes mujeres (15,8 años) que en pacientes masculinos (21,5 años). Estos pacientes jóvenes tienen más probabilidades de tener una enfermedad más agresiva, con altas concentraciones de hormona del crecimiento y un tumor de gran tamaño en el momento del diagnóstico, resistencia al tratamiento médico y una alta carga de síntomas. En general, hay un ligero predominio de mujeres diagnosticadas con acromegalia (52-60%), aunque no todos los estudios corroboran esta tendencia.

Los hombres son diagnosticados a una edad más temprana que las mujeres, con una diferencia mediana de 4,5 años. A su vez, esta diferencia afecta al retraso diagnóstico: el retraso en las mujeres es de 2 a 4,6 años mayor que en los hombres (la perimenopausia podría ser un factor contribuyente), a pesar de que las mujeres consultan al médico con más frecuencia [12]. Las concentraciones más bajas de IGF-1 en mujeres posiblemente reflejan un efecto de los estrógenos sobre los receptores de la hormona del crecimiento del hígado. En general, la alta frecuencia de macroadenomas hipofisarios y la edad tardía en el momento del diagnóstico parecen no haber cambiado durante un período de 20 años

(1991-2011), lo que indica que se necesitan más esfuerzos para mejorar el diagnóstico precoz.

## **Patogenia de los adenomas somatotropos**

La hormona liberadora de la hormona del crecimiento hipotalámica (GHRH) estimula la producción de la hormona del crecimiento somatotropa a través de su receptor (GHRHR) para activar la adenil ciclasa mientras que la somatostatina suprime la secreción de la hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento también es estimulada por la grelina sintetizada en el tracto gastrointestinal. Muchos efectos promotores del crecimiento de esta hormona están mediados por su hormona objetivo IGF-1.

El factor de transcripción PIT1 (referente a la hipófisis anterior) impulsa la diferenciación de células mamosomatotropas, somatotropas, lactotropas y tirotropas. En consecuencia, los tumores del linaje PIT1 abarcan adenomas somatotropos, lactotropos y tirotropos que hipersecretan hormona del crecimiento o prolactina, o ambas, y muy raramente adenomas plurihormonales. Los adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento surgen como expansiones monoclonales de células somatotropas diferenciadas y la mayoría son esporádicos.

Los adenomas somatotrofos también exhiben altos niveles de expresión de PDE4D (fosfodiesterasa tipo 4 isotipo D), lo que sustenta aún más la acumulación de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) [20]. La activación constitutiva del AMPc imita el exceso de señalización de GHRH para inducir la proliferación somatotropa con daño en el ADN y sobreproducción de la hormona del crecimiento. Por su parte, el gen transformante tumoral hipofisario (PTTG), el índice de securina de los mamíferos mantiene la estabilidad cromosómica. De este modo, el exceso de PTTG es un marcador de invasividad del adenoma y se asocia con inestabilidad cromosómica y aneuploidía debido a una separación no fiel del centrómero (área acromática del cromosoma).

Otros marcadores del ciclo celular, incluidos pRB, p21 y p16, se asocian con recurrencia o agresión del adenoma, inestabilidad cromosómica y más alteraciones del número de copias cromosómicas en los somatotropos que en los adenomas no secretores. Por lo tanto, la aneuploidía provocada, la inestabilidad cromosómica y el daño del ADN se asocian con marcadores de senescencia celular caracterizados por una detención del ciclo celular en gran medida irreversible que promueve respuestas antiproliferativas. La senescencia celular (es decir, la detención prematura del ciclo celular) explica la naturaleza benigna de estos adenomas, ya que la senescencia protege de la transformación maligna.

El perfil pangénómico de los adenomas hipofisarios permite una mayor clasificación de la acromegalia subcelular. Un estudio de asociación de todo el genoma de 771 adenomas hipofisarios informó loci de susceptibilidad genética que sugiere que la formación de adenomas hipofisarios esporádicos también se asocia con variaciones genéticas hereditarias aún desconocidas.

Image



*Los adenomas somatotrópicos son casi invariablemente benignos, pero pueden ser localmente invasivos y mostrar un crecimiento progresivo.*

Los adenomas somatotrópicos pueden mostrar crecimiento incluso después de tratar a los pacientes con uno o más métodos de tratamiento que incluyen cirugía, medicación y radioterapia (ver “[Tratamiento de la acromegalia](#)”). Según la clasificación de la OMS de 2022, los adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento se clasifican como adenomas hipofisarios del linaje PIT1 junto con los adenomas lactotrópicos y tirotrópicos porque surgen de un linaje común y comparten el factor de transcripción PIT1. Los adenomas que secretan hormona de crecimiento pura secretan únicamente hormona de crecimiento y pueden estar granulados densa o escasamente. Los adenomas mamosomatotropos, los adenomas secretores mixtos de hormona del crecimiento y prolactina, los adenomas plurihormonales maduros, los adenomas plurihormonales inmaduros y los adenomas de células madre acidófilas expresan más de una hormona.

La distinción histológica entre tipos de adenomas tiene una importante relevancia clínica. Los adenomas que secretan tanto hormona del crecimiento como prolactina tendrían menos probabilidades de lograr la remisión quirúrgica (20% vs 68%) y más probabilidades de requerir terapia adyuvante (80% vs 32%) que los adenomas secretores puros de hormona del crecimiento. Los adenomas que secretan ambas hormonas podrían parecer más quísticos en la MRI de la hipófisis que los adenomas de hormona de crecimiento pura.

Los adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento están presentes en aproximadamente el 99% de las personas con acromegalia, mientras que, en el 1% restante de los casos, la acromegalia se desarrolla debido a tumores ectópicos raros que secretan GHRH u hormona del crecimiento, o ambas. Más del 70% de los adenomas somatotropos son macroadenomas en el momento de su presentación. La secreción de GHRH tumoral ectópica conduce a una hiperplasia somatotropa pituitaria secundaria, que aparece como un agrandamiento de la glándula pituitaria en la resonancia magnética y que a menudo imita un adenoma hipofisario. La producción ectópica de la hormona del crecimiento por parte de un tumor neuroendocrino o un linfoma es muy rara y la resonancia magnética puede mostrar una glándula pituitaria pequeña o de tamaño normal.

## **Mortalidad: tasas disminuyendo y etiología cambiando**

La mortalidad en pacientes con acromegalia es aproximadamente dos veces mayor que la mortalidad en personas sin acromegalia. Dos metaanálisis, cada uno de los cuales incluyó a casi 5.000 pacientes y abarcaron aproximadamente 40 años, mostraron una mortalidad entre 1,7 y 2 veces mayor en pacientes con acromegalia que en la población general, principalmente debido a causas cardiorrespiratorias. La edad avanzada, el reemplazo suprafisiológico de glucocorticoides para la insuficiencia suprarrenal, el hipogonadismo y

los antecedentes de radioterapia convencional se asocian con un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, el método tradicional de informar la última medición de la hormona del crecimiento en lugar de calcular la exposición acumulada a las concentraciones de la hormona del crecimiento o las concentraciones de IGF-1 expresadas como un IQR (intervalo intercuartílico) también podría haber estimado de manera inexacta el riesgo de mortalidad.

Con una mejor atención, tratamiento médico y gestión de los factores de riesgo, el exceso de riesgo de mortalidad ha disminuido y la mortalidad asociada con la acromegalia no controlada se revierte con el control bioquímico. Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares se están acercando ahora a las de la población general. La mortalidad relacionada con el cáncer es ahora mayor que la mortalidad asociada con las complicaciones cardiovasculares y respiratorias de la acromegalia, probablemente debido al aumento de la longevidad de los pacientes con acromegalia en las últimas décadas.

## **Contenido relacionado**



---

## **Síntomas**

## **Síntomas**

La acromegalia se caracteriza por el crecimiento anormal de manos, pies y facciones. Puede causar también dolor articular, fatiga y engrosamiento de la piel.

[Ver más](#)

Ver menos



---

**Diagnóstico****Diagnóstico**

Si bien la acromegalia se sugiere por el agrandamiento progresivo de la región acral y cambios en la apariencia facial, el diagnóstico es clínico y se confirma bioquímicamente.

Ver más

Ver menos

## **Suscripción Endocrinología y Acromegalia**

Novartis te trae esta iniciativa para acercarte información valiosa sobre acromagalia, todo disponible para que puedas verlo cuando y donde quieras.

[Suscríbete ahora](#)

## **Referencias**

1. "Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management". Maria Fleseriu. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Nov; 10(11):804-826. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00244-3.

---

**Source URL:** <https://www.pro.novartis.com/ar-es/endocrinologia/causas-de-la-acromegalia>