

TRABAJOS ORIGINALES

Acromegalia: impacto en la piel y más allá

Acromegaly: impact on the skin and beyond

Myriam Dahbar¹, Karina Danilowicz², Adriana Graciela Diaz³, Dante Chinchilla³ y Graciela Manzur⁴

RESUMEN

La acromegalia es un síndrome sistémico causado por una sobreproducción de la hormona de crecimiento o somatotrofina (GH). Tiene compromiso cutáneo, endocrino, cardiovascular, esquelético y respiratorio. Las manifestaciones cutáneas son variadas y son las primeras de la enfermedad. El examen dermatológico detallado de los pacientes con acromegalia debe ser un componente esencial de la evaluación

sistémica. Los altos niveles de GH e IGF-1 se asocian con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, el diagnóstico temprano es muy importante.

Palabras clave: acromegalia, manifestaciones cutáneas.

Dermatol Argent. 2024; 30(2): 58-61

ABSTRACT

Acromegaly is a systemic syndrome caused by overproduction of growth hormone. The syndrome affects cutaneous, endocrine, cardiovascular, skeletal and respiratory systems. Cutaneous manifestations of acromegaly are diverse and are the initial manifestations of the disease. Detailed dermatological examination of patients with

acromegaly should be an essential component of systemic evaluation. High levels of GH and IGF-1 are associated with morbidity and mortality rates. Thus, early diagnosis is very important.

Key words: acromegaly, cutaneous manifestations.

Dermatol Argent. 2024; 30(2): 58-61

¹ Médica de Planta, División de Dermatología

² Jefa de la División de Endocrinología

³ Médica/o de Planta, División de Endocrinología

⁴ Jefa de la División de Dermatología

Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Myriam Dahbar

E-mail: myriamdah@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 30/8/2023

Fecha de trabajo aceptado: 8/3/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es un síndrome clínico producido por la sobreproducción de la hormona de crecimiento o somatotrofina (GH, *growth hormone*), originado en un 99% de los casos como consecuencia de un tumor hipofisario. La incidencia de esta condición se estima en tres casos por 1 millón de personas por año^{1,2}. Suele manifestarse con mayor frecuencia durante la cuarta década de la vida^{2,3}.

La acromegalia tiene compromiso cutáneo, endocrino, cardiovascular, esquelético y respiratorio. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: hipertensión, diabetes *mellitus*, hipertrigliceridemia y cardiomiopatía. Los elevados niveles de la GH y del factor de

crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) se vinculan con un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad¹.

Las manifestaciones en la piel presentan una amplia gama de variaciones y suelen ser los primeros signos y síntomas reveladores de la enfermedad. Sin embargo, su evolución se distingue por su naturaleza gradual e insidiosa, lo que a menudo conlleva a un diagnóstico tardío³. Estos cambios dermatológicos surgen como resultado del exceso en los niveles del IGF-1, cuya producción es estimulada por la hormona GH¹.

Es esencial incluir un examen dermatológico exhaustivo como parte integral de la evaluación sistémica en pacientes con acromegalia. Por lo tanto, la detección

temprana resulta de suma importancia para reducir la morbilidad y prevenir decesos en esta población. Aunque existen publicaciones a nivel nacional e internacional sobre manifestaciones dermatológicas, resulta notable la escasez de aquellas que se centran exclusivamente en este tema. En este sentido, la relevancia de la presente publicación consiste en ofrecer no solo una importante casuística, sino también un análisis minucioso de las manifestaciones cutáneas.

OBJETIVOS

Describir las manifestaciones dermatológicas en individuos acromegálicos que concurrieron al Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

MATERIALES Y MÉTODOS

Un dermatólogo realizó el interrogatorio y el examen físico de 30 pacientes con acromegalia derivados por la División de Endocrinología a la División de Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Todos presentaban diagnóstico clínico y bioquímico compatible (pérdida de supresión de la GH en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, y/o aumento del IGF-1).

Fue un estudio transversal, descriptivo, prospectivo y observacional realizado de enero de 2021 a junio de 2023.

Al momento de la consulta, se recolectaron variables demográficas, tiempo aproximado de la evolución de la enfermedad, tratamientos realizados, y manifestaciones clínicas y dermatológicas.

Se definió como “curados y/o con control” de la acromegalia a aquellos pacientes con normalización de la concentración sérica del IGF-1 ajustada por edad y sexo luego de la cirugía o tratamiento farmacológico, y “activos” a quienes no normalizaron la concentración sérica del IGF-1 ajustada por edad y sexo.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes adultos provenientes del Hospital de Clínicas José de San Martín atendidos en el consultorio externo de Endocrinología con diagnóstico clínico y de laboratorio de acromegalia.

Criterios de exclusión

Pacientes adultos con diagnóstico clínico y de laboratorio que decidieron no participar.

Variables de estudio

Los datos se obtuvieron de los pacientes del consultorio externo de Endocrinología y se analizaron según las siguientes variables de estudio: edad, sexo, manifestaciones dermatológicas de la acromegalia más comunes, distribución por sexo de los diferentes tumores, y comportamiento de algunos síntomas y signos después del tratamiento.

Análisis estadístico

Los datos se recolectaron en una hoja de cálculo *Excel*, con la identificación de cada paciente en forma codificada. Se realizó el análisis con el programa de estadística RStudio. Se describieron las variables categóricas con distribución de frecuencias y los porcentajes en relación con el total de la muestra.

RESULTADOS

Se examinaron 30 pacientes con acromegalia, con una edad media de 56,2 años ($DS \pm 12,0$), y un rango de entre 38 y 78 años al momento de ser evaluados. El promedio de evolución estimado de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de 8,67 años ($DS \pm 3,2$). Cabe resaltar que en nuestro estudio 3 pacientes llevaban aproximadamente 15 años de evolución, 16 pacientes 10 años y 11 pacientes 5 años.

De acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad, 7 (23,3%) persistían con enfermedad activa, 6 (20%) estaban curados y 17 (56,7 %) se encontraban con la enfermedad controlada bajo tratamiento farmacológico.

La Tabla 1 muestra la distribución de las manifestaciones cutáneas según el sexo.

De las alteraciones relacionadas con la acromegalia, 28 de los 30 pacientes aumentaron la talla del calzado de 2 a 3 números, y solo 8 de ellos tenían onicodistrofia generada por microtraumatismos crónicos.

De los 30 pacientes, 7 tenían hiperhidrosis, 4 mujeres y 3 varones, todos con enfermedad activa. Se encontró que un paciente tenía psoriasis en el cuero cabelludo y otro eccema en las manos. Ninguno de estos pacientes presentó modificación de su evolución después de la curación de la enfermedad.

Además, se registró el fototipo cutáneo (con la clasificación de Fitzpatrick), basado en la tendencia a las quemaduras solares y la capacidad de broncearse, así como para predecir el riesgo de fotodaño y cáncer de piel⁴. Del total de la muestra, 5 pacientes (16,7%) presentaron un fototipo II, 9 (30%) fototipo III y 16 (53,3%) fototipo IV.

La Tabla 2 muestra la distribución de los diferentes tumores de piel en los pacientes acromegálicos según el sexo.

	Masculino (n=11)	Femenino (n=19)	Total (n=30)
Agrandamiento de manos, n (%)	11 (100)	17 (89,4)	28 (93,3)
Agrandamiento de pies, n (%)	11 (100)	17 (89,4)	28 (93,3)
Agrandamiento de nariz, n (%)	8 (72,72)	12 (63,1)	20 (66,7)
Agrandamiento de labios, n (%)	5 (45)	7 (36,9)	12 (40)
Macroglosia, n (%)	8 (73)	11 (57,9)	19 (63,3)
Prognatismo, n (%)	1 (9)	10 (52,7)	11 (36,7)
Acantosis <i>nigricans</i> , n (%)	1 (9)	2 (10,6)	3 (10)
Piel untuosa, n (%)	5 (45)	7 (36,9)	12 (40)
Onicodistrofia, n (%)	3 (27)	5 (26,3)	8 (26,7)
Hiperhidrosis, n (%)	3 (27)	4 (21)	7 (23,3)

Tabla 1: Manifestaciones cutáneas en pacientes con acromegalia según el sexo.

	Masculino (n=11)	Femenino (n=19)	Total (n=30)
Fibromas blandos, n (%)	11 (100)	19 (100)	30 (100)
Queratosis seborreicas, n (%)	7 (63,7)	15 (78,94)	22 (73,3)
Nevo rubí, n (%)	3 (27,2)	7 (36,9)	10 (33,3)
Hiperplasia sebácea, n (%)	3 (27,2)	4 (21)	7 (23,3)
Dermatofibroma, n (%)	1 (9)	3 (15,8)	4 (13,3)

Tabla 2: Distribución de frecuencias por sexo en diferentes tumores.

DISCUSIÓN

El compromiso de la piel en la acromegalia lo describió por primera vez en 1899 Steinberg y ha sido considerado una característica distintiva de la acromegalia a lo largo del tiempo²⁻³. Sin embargo, en la literatura, la descripción de las manifestaciones dermatológicas de esta enfermedad es limitada.

Los cambios en la piel asociados con la acromegalia tienen como principal desencadenante el IGF-1, el cual se produce principalmente en el hígado por el estímulo directo de la GH. Cuando se une el IGF-1 al receptor IGFR, se promueve la proliferación y la actividad de los queratinocitos, fibroblastos, folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas, adipocitos, células de Schwann y miocitos de la piel⁵. También se observa la hipertrofia del tejido conjuntivo, especialmente a expensas de la acumulación de los glucosaminoglicanos y mucopolisacáridos⁵⁻⁶.

En las etapas iniciales de la enfermedad puede presentarse hipertrichosis e hirsutismo, mientras que en las fases más avanzadas se observa rarefacción y miniaturización del pelo⁶. Dentro del ámbito de nuestra experiencia, solo un paciente tuvo hipertrichosis, que no se modificó después del control de su enfermedad.

Los pacientes presentan habitualmente aumento del tamaño de las manos, pies, labios y nariz, macroglosia, acantosis *nigricans*, piel untuosa e hiperhidrosis^{1,3}. La progresión de la enfermedad es lenta e insidiosa, lo que lleva a un retraso significativo en el diagnóstico. Normalmente, el diagnóstico suele demorarse de 7 a 10 años desde el inicio de los síntomas¹. En el contexto de nuestra casuística, el tiempo promedio estimado desde la aparición de los

síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de casi 9 años, coincidente con la literatura.

En nuestro estudio, 20 pacientes tuvieron agrandamiento de nariz y 12 de labios, 19 presentaron macroglosia y 11 prognatismo. Todas estas manifestaciones forman parte de la *facies acromegaloides* detallada en la literatura^{1,3}. En concordancia con lo señalado en la bibliografía, los 7 pacientes con hiperhidrosis tuvieron enfermedad activa⁴. Además, se observó que 28 de los 30 pacientes experimentaron agrandamiento de manos y pies, mientras que solo 8 presentaron onicodistrofia. Es probable que aquellos que no tuvieron onicodistrofia asociada al agrandamiento de pies, hayan ajustado de manera adecuada y temprana el tamaño de su calzado (Foto 1).

Está descripto que, en los casos en que el curso de la enfermedad es más largo, se puede observar *cutis verticis gyrate*⁶; sin embargo, solo uno de nuestros pacientes la presentó y llamativamente tenía solo 7 años de evolución de su enfermedad (Foto 2).

En la literatura se ha reportado la presencia de acantosis *nigricans*⁶ y fibromas blandos en aproximadamente un 10% y un 30% de los casos respectivamente⁵. En nuestro estudio se observó que 3 pacientes (10%) presentaron acantosis *nigricans*, coincidiendo con lo desarrollado en la literatura.

La existencia de fibromas blandos en la población general está vinculada a la diabetes *mellitus*, a la insulinoresistencia y a la dislipemia⁷. En el caso de los pacientes acromegálicos podría relacionarse con la activación de los receptores del IGF-1 localizados en los queratinocitos y fibroblastos, que inducen la hiperplasia de los mismos⁸. En nuestro caso encontramos que el 100% de los pacientes con acromegalia presentó fibromas blandos. Esto podría relacionarse con el síndrome metabólico asociado a la acromegalia (el 60% de los pacientes lo tenía) y/o al exceso del IGF-1 *per se*.

El IGF-1 también promueve la división celular, la proliferación de queratinocitos epidérmicos y la generación de nuevo cartílago y hueso, iniciándose así el proceso de crecimiento esquelético. Esta hiperplasia epidérmica se distingue como uno de los factores que participa en la patogénesis de la psoriasis⁷. En nuestro estudio se detectó la presencia de psoriasis en un solo paciente que no presentó mejoría luego de recibir el tratamiento para la acromegalia. En la bibliografía se ha observado la prevalencia de psoriasis en un 7%⁶.

Los pacientes con acromegalia exhiben una tasa de mortalidad dos a cuatro veces superior en comparación con la población general, principalmente a causa de las complicaciones respiratorias, cardiovasculares y neoplásicas^{6,8}. Adicionalmente, aquellos que padecen acromegalia tienen un riesgo más elevado de desarrollar neoplasias, tanto benignas como malignas, en sitios como

la mama, el tracto gastrointestinal, la tiroides y la piel⁹. El aumento en los niveles séricos del IGF-1 se ha identificado como un factor de riesgo para la formación de neoplasias y un incremento en la mortalidad relacionada con el cáncer, aunque el proceso molecular exacto de la tumorigénesis aún no se comprende por completo. Tanto el IGF-1 como el IGF-2 ejercen su influencia a través de la activación del receptor IGF-1R. Estas proteínas son agentes mitógenos y también potentes inhibidores de la apoptosis¹⁰. Además, se ha descrito que en los pacientes con acromegalia, la presencia de fibromas blandos se asoció a mayor incidencia de pólipos colónicos^{6,10}. Teniendo en cuenta que la acromegalia se relaciona con un riesgo dos veces mayor de cáncer colónico que la población general^{1,3,6,11}, la presencia de fibromas blandos podría ser un marcador que promueva la búsqueda de neoplasia colónica en estos pacientes.



FOTO 1: Alteraciones ungueales secundarias a microtraumatismos observadas en pacientes con acromegalia.

Algunos autores identificaron la presencia de dos polimorfismos diferentes en el gen IGF-1, los cuales podrían estar directamente relacionados con la aparición de fibromas blandos, como se evidenció en un reducido grupo de pacientes. Por consiguiente, se sugiere realizar investigaciones adicionales para confirmar esta posible asociación. Además, se ha observado que este mismo polimorfismo está presente en pacientes con carcinoma colorrectal¹¹.

No se detectaron tumores malignos de piel como el carcinoma basocelular, espinocelular o melanoma. Esto podría deberse a que la mayoría de los pacientes evaluados presentó un fototipo III y IV, coincidente con la población de nuestro país, mientras que estos tumores son más frecuentes en fototipo I y II. Adicionalmente, encontramos que un paciente tenía antecedentes de cáncer de tiroides.



FOTO 2: *Cutis verticis gyrata* detectada en un paciente con acromegalia.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones cutáneas de la acromegalia aparecen de tempranamente. Al adoptar una perspectiva integral, el examen exhaustivo del dermatólogo

adquiere una relevancia esencial que permite un diagnóstico precoz a fin de disminuir la morbimortalidad de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355:2558-2573.
- Dahbar M, Danilowicz K, Malavela M, Velásquez D, et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes acromegálicos. *Dermatol Argent*. 2009;15:186-190.
- Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17.
- Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol*. 2019;37:430-436.
- Ben-Shlomo A, Melmed, S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol*. 2006;24:256-259.
- Zanini M, Rodrigues-Oshiro R, Camargo-Paschoal, LH, Macedo-Paschoal F, et al. Dermatologic aspects in acromegaly. *Ann Bras Dermatol*. 2004;79:491-494.
- Wraight CJ, White PJ, McKean SC, Fogarty RD, et al. Reversal of epidermal hyperproliferation in psoriasis by insulin like growth factor I receptor antisense oligonucleotides. *Nat Biotechnol*. 2000;18:521-526.
- Resende M, Bolfi F, Dos Santos Nunes V, Miot H. Prevalence of dermatologic disorders in 15 patients with acromegaly. *Ann Bras Dermatol*. 2012;87:166-168.
- Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes & Control*. 2002;13:395-400.
- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3484-3489.
- Antar-Farag A, Kamel A, El-Rebey H, Ibraheem K, et al. Role of insulin-like growth factor-1 in tags: a clinical genetic and immunohistochemical study in a sample of Egyptian patients. *Clin Comet Investig Dermatol*. 2019;12:255-266.