

## ACROMEGALIA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERFOSFATEMIA

MARIELA VARSAVSKY, MARIELA GLERAN, MIRENA BUTTAZZONI

Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Mariela Varsavsky, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** mariela.varsavsky@hospitalitaliano.org.ar

**Recibido:** 2-V-2024

**Aceptado:** 30-X-2024

### Resumen

La acromegalia se caracteriza por la hipersecreción de la hormona de crecimiento (GH) originada por un adenoma hipofisario en el 99% de los casos. El incremento sérico de fósforo es un hallazgo raro en esta patología. Esta hiperfosfatemia es resultante del aumento de la reabsorción tubular de fosfato en túbulo renal proximal; efecto mediado por factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) consecuente al exceso de GH, y que actúa en el cotransportador sodio-fosfato tipo IIa de la membrana apical. Presentamos el caso clínico de una mujer de 66 años con hiperfosfatemia persistente 4.8 ng/dl (VN: 2.5-4.5) con reabsorción tubular de fósforo elevada (RTP) 95 % (VN: 85-94) con rasgos sutiles de acromegalia. Se realizó diagnóstico de acromegalia con dosajes de IGF1 y prueba de tolerancia oral a la glucosa con dosaje de GH (PTOG/GH). En búsqueda del origen de la hipersecreción de GH se solicita resonancia de hipófisis, evidenciándose el microadenoma hipofisario recién al tercer año del seguimiento. Se logró remisión de la enfermedad (IGF-1 en rango normal) y normalización de la fosfatemia post cirugía transesfenoidal endoscópica. La paciente continúa el seguimiento por 18 años sin evidencia de recidiva.

Es importante en casos de hiperfosfatemia revisar signos y síntomas de acromegalia para poder diagnosticar y tratar en etapas precoces, cuando la probabilidad de remisión es alta.

**Palabras clave:** acromegalia, hiperfosfatemia, IGF-1, reabsorción tubular

### Abstract

*Acromegaly as a differential diagnosis of hyperphosphatemia*

Acromegaly is characterized by hypersecretion of growth hormone (GH) caused by a pituitary adenoma in 99% of cases. Increased serum phosphate is a rare finding in this pathology. This hyperphosphatemia results from increased phosphate reabsorption in the proximal renal tubule via sodium-phosphate cotransporter type IIa: an effect mediated by insulin-like factor 1 (IGF-1) consequent to excess GH. We present the clinical case of a 66-year-old woman with persistent hyperphosphatemia 4.8 ng/dl (VN: 2.5-4.5) with elevated tubular phosphorus reabsorption (TPR) 95% (VN: 85-94) with subtle features of acromegaly. Acromegaly was diagnosed by IGF1 measurements and oral glucose tolerance test with GH measurement (OGTT/GH). In search of the source of GH hypersecretion, a pituitary MRI was requested, and the pituitary microadenoma was evident only in the third year of follow-up. Achieving remission of the disease (IGF-1 in normal range) after transsphenoidal endoscopic surgery and observing normalization of previous hyperphosphatemia. No evidence of recurrence was found in the 18 years of follow-up.

In cases of hyperphosphatemia to review the signs and symptoms of acromegaly to diagnose and treat in early stages, when the probability of remission is high.

**Key words:** acromegaly, hyperphosphatemia, IGF-1, tubular reabsorption

La acromegalia es una enfermedad metabólica ocasionada por el exceso crónico de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), ocasionada por un adenoma hipofisario en el 99% de los casos. Este aumento de GH se asocia con acciones anabólicas y catabólicas. Se ha descrito previamente la asociación entre hiperfosfatemia y el aumento crónico de GH e IGF-1<sup>1</sup>, sin embargo, el diagnóstico diferencial de esta enfermedad suele ser poco frecuente.

Presentamos un caso clínico en el cual el motivo de sospecha temprana, así como el diagnóstico precoz y tratamiento de la acromegalia fue una hiperfosfatemia persistente.

### Caso clínico

Mujer de 66 años derivada al servicio de endocrinología en el año 2001 por bocio polinodular y osteopenia, con mayor sudoración en el último año y poliartralgias leves e inespecíficas. Al examen físico presentaba facies acromegaloide sutil (nariz ensanchada, labios gruesos y prominencia de arcos superciliares). En el interrogatorio dirigido refirió que en los últimos años usaba anillos con mayor diámetro, pero no presentaba aumento del número del calzado. El perfil bioquímico mostraba calcemia: 9.1 mg/dL (valor normal [VN]:8.5-10.5), fosfatemia: 4.8 ng/dL (VN: 2.5-4.5), calciuria 236 mg/24h (VN: < 250) y reabsorción tubular de fosfato (RTP) del 95% (VN: 85-94).

Por la presentación clínica, la hiperfosfatemia con RTP en límite superior al normal, se sospechó acromegalia. Se solicitó medición de IGF-1 plasmática encontrándose dentro de la normalidad. PTOG/GH no mostró supresión de la misma: GH basal: 4.4 ng/mL, a los 30 minutos: 3.6, a los 60 minutos: 5, a los 90 minutos: 7.1 y a los 120 minutos: 5.5 (VN: < 1 en todos los tiempos de la prueba); confirmando una hipersecreción de GH. Las glucemias fueron normales en toda la prueba: 97 y 139 mg/dL (basal y a los 120 minutos, respectivamente). La RMN hipofisaria fue normal, por lo cual se buscó posible fuente de secreción ectópica de GH. La RMN de tórax y abdomen no mostró tumor productor de GH. Ante estos resultados y con una paciente oligosintomática para acromegalia, se decidió seguimiento clínico y bioquímico de la misma. En su evolución clínica no hubo cambios: persiste con hiperfosfatemia entre 4.6 y 5.5 ng/dL, los niveles de IGF-1 se elevaron levemente hasta 2.3 (VN: hasta 2) y con curvas anuales de PTOG/GH patológicas (sin supresión de GH). Las oscilaciones en los niveles séricos de fosfato e IGF-1 en el seguimiento se modificaron en forma paralela (Fig.1).

Se realizó RMN de hipófisis anual hasta que a los 3 años de seguimiento se constató una imagen compatible con microadenoma hipofisario de 4 mm, efectuándose resección transesfenoidal endoscópica del mismo con buena resolución quirúrgica y sin complicaciones. El informe histopatológico informó adenoma somatotrofo de células densamente granuladas, con inmunohistoquímica positiva para GH y con marcación para Ki67 de 1.5% (Fig. 2). Se logró la remisión de la acromegalia, manteniendo niveles de IGF-1 dentro del rango de normalidad y curva PTOG/GH con supresión de GH. Se evidenció mejoría clínica, normalización de la fosfatemia en paralelo a la normalización de los dosajes de IGF-1. La paciente permanece en control y seguimiento en la institución desde hace 18 años sin recidiva de la acromegalia.

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente y aprobación del comité de ética de la institución para la publicación del caso.

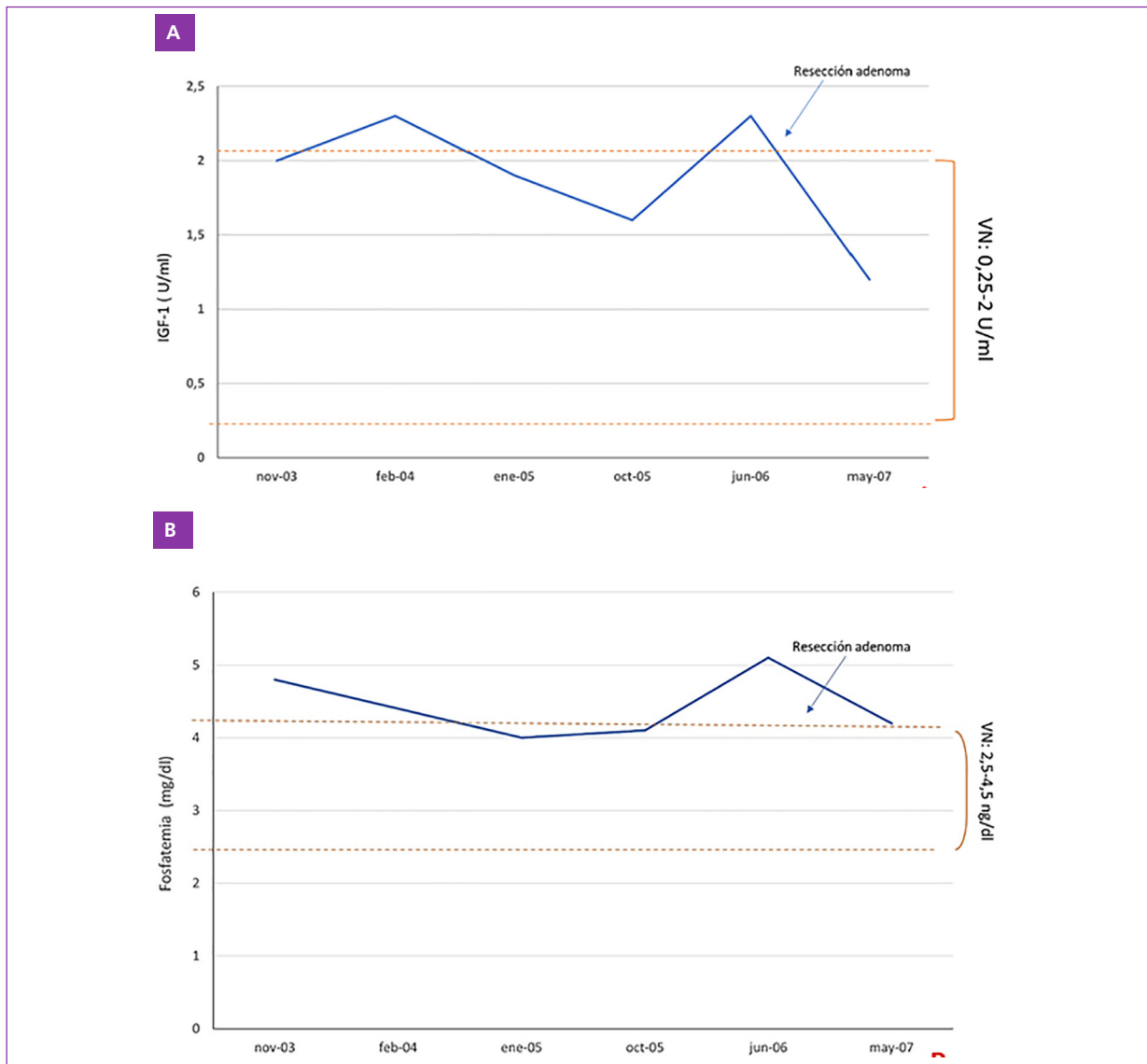
### Discusión

La acromegalia es un síndrome clínico que resulta de la secreción excesiva de GH. El exceso prolongado de GH induce aumento en la secreción hepática de IGF-1, produciendo hipertrofia de diversos tejidos como conectivo, cartilaginoso, óseo, cutáneo y visceral, causando complicaciones sistémicas como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, neoplasia de colon, apnea del sueño, artropatías y síndrome del túnel carpiano. También puede producir pérdida de la visión o cefaleas por el crecimiento del tumor a nivel hipofisario<sup>2</sup>. La aparición de la acromegalia es insidiosa y su evolución es usualmente muy lenta. El tiempo medio entre la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico es de aproximadamente 5 a 10 años. Dado el retraso en el mismo, los pacientes presentan múltiples complicaciones no reversibles de la exposición crónica al exceso de GH e IGF-1 como macroadenoma hipofisario que dificulta la tasa de curación en el 75% de los casos<sup>2,3</sup>.

La acromegalia detectada por sospecha clínica, hiperfosfatemia crónica persistente en nuestra paciente permitió el diagnóstico en etapas precoces y la remisión de la misma, evitando complicaciones relacionadas a la exposición crónica y sostenida de GH e IGF-1 en los tejidos.

La regulación de los niveles plasmáticos de fósforo depende de la absorción intestinal, la distribución entre los compartimentos intrace-

**Figura 1** | Niveles de factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) (A) y fosfato (B) en sangre durante el seguimiento (11/2003 a 5/2007)



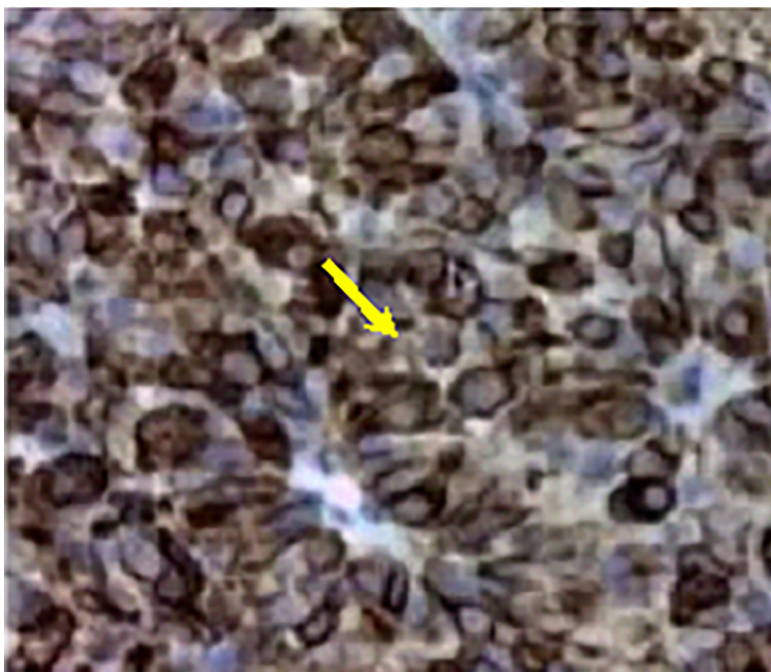
lular y extracelular, la función tubular renal y el hueso. Las hormonas reguladoras del fósforo son la hormona paratiroidea (PTH), factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)<sup>4</sup>.

Al iniciar el estudio de un paciente con hiperfosfatemia en primer lugar se deben descartar las causas de pseudohiperfosfatemias como hemólisis, contaminación de la muestra con heparina o activador tisular del plasminógeno, almacenamiento prolongado a temperatura ambiente de la muestra, suero no separado rápidamente del paquete globular, ejercicio intenso,

paraproteínas como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o gammapatía monoclonal, hipertrigliceridemia grave, hiperbilirrubinemia grave o tratamiento con altas dosis de anfotericina B liposomal<sup>4</sup>.

Las causas de hiperfosfatemia pueden ser divididas según su mecanismo de acción en disminución de la excreción renal de fósforo, administración exógena o redistribución. Entre las posibles etiologías que ocasionan la excreción disminuida se encuentra la insuficiencia renal, el hipoparatiroidismo, el pseudohipoparatiroidismo, la acromegalia, la calcinosis tumoral, la

**Figura 2** | Inmunohistoquímica positiva para hormona de crecimiento en un adenoma somatotropo densamente granular. Célula hipofisaria con inmunomarcación positiva para GH (flecha amarilla)



administración de bifosfonatos y la intoxicación por vitamina D. La administración exógena de fósforo en altas cantidades, ya sea por vía oral, enemas o administración endovenosa son causas raras de hiperfosfatemia. Entre las causas que producen redistribución del fósforo se encuentran la acidosis respiratoria o metabólica, la rabdomiólisis, el síndrome de lisis tumoral, la anemia hemolítica, los estados catabólicos, la hepatitis fulminante y la hipertermia maligna<sup>4</sup>.

Los pacientes con acromegalia suelen presentar hiperfosfatemia leve, como mencionamos anteriormente debido a la reabsorción tubular del fósforo en túbulo proximal mediada por los efectos de la IGF-1 en el cotransportador sodio-fosfato tipo IIa de la membrana apical<sup>5,6</sup>. La GH estimula la secreción hepática de IGF-1; que luego media la mayor parte de la acción retenedora de fósforo de la GH. En otras palabras, el fósforo sérico es un producto metabólico afectado por el eje GH-IGF-1 y por esto el metabolito puede reflejar el estado de la enfermedad<sup>7,8</sup>. En esta paciente se observó

cómo los niveles de fósforo sérico se modificaban en función de los niveles de IGF-1 (Fig. 1).

En relación con este caso, analizamos niveles de fosfatemia en nuestra base de datos de 57 pacientes con acromegalia en seguimiento, encontrando que la mediana de fosfatemia al diagnóstico de la acromegalia eran de 4.87 ng/dL con valores que oscilaban entre 4.4 ng/dL y 5.6 ng/dL (VN: 2.5-4.5). Como podemos observar, los niveles en nuestros pacientes se encuentran en el rango de hiperfosfatemia leve y aquellos pacientes que presentan niveles de fósforo sérico normal se encontraban cercanos al límite superior de la normalidad (datos no publicados). Xie y col., estudiaron 103 pacientes al diagnóstico de la acromegalia y describieron niveles de fosfatemia medios de  $4.87 \pm 0.64$  mg/dl, los cuales son similares a los descriptos en nuestro hospital<sup>1</sup>.

En la práctica clínica es fundamental pensar en la acromegalia en aquellos pacientes con diagnóstico de hiperfosfatemia con disminución de la excreción de fósforo y sin una etiología cla-

ra de esta alteración. Lograr el diagnóstico y tratamiento adecuado de la acromegalia en fases tempranas se acompaña de una mejor tasa de remisión y menores efectos deletéreos en los tejidos por la hipersecreción crónica de GH e IGF-1.

## Bibliografía

1. Xie T, Tian P, Wu S, et al. Serum phosphate: Does it more closely reflect the true state of acromegaly? *J Clin Neurosci* 2020; 71: 26-31.
2. Melmed S, Katznelson L. Causes and clinical manifestations of acromegaly. En: Snyder PJ, Ed. UpToDate. En: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly>; consultado abril 2024.
3. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A pituitary society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24: 1-13.
4. García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, et al. Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020; 67: 205-15.
5. Camanni F, Massara F, Losana O, Molinatti GM. Increased renal tubular reabsorption of phosphorus in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 999-1005.
6. Corvilain J, Abramow M, Bergans A. Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest* 1962; 41: 1230-5.
7. Jehle A.W, Forgo J, Biber J, Lederer E, Krapf R, Murer H. IGF-I and vanadate stimulate Na/Pi-cotransport in OK cells by increasing type II Na/Pi-cotransporter protein stability. *Pflugers Arch* 1998; 437: 149-54.
8. Ito N, Fukumoto S, Taguchi M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)23 in patients with acromegaly. *Endocr J* 2007; 54: 481-4.

---

**Agradecimientos:** Agradecemos a la Dra. Silvia Christiansen del Servicio de Patología del Hospital Italiano Buenos Aires por la imagen de anatomía patológica.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar