RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Monografía

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA EVALUAR COMPROMISO ÓSEO EN ACROMEGALIA: UTILIDAD DE LA PUNTUACIÓN ÓSEA TRABECULAR

NAVARRO BELLI D*, DRNOVSEK M, ROGOZINSKI A, GAUNA A.
Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 17/03/2025
Revisión: 11/05/2025
Aceptado: 12/08/2025

Palabras clave:
acromegalia
microarquitectura ósea
puntuación ósea trabecular

RESUMEN

La acromegalia es un trastorno crónico causado por la hipersecreción de GH, la cual circula y estimula la producción de IGF1 en el hígado y los tejidos sistémicos. Más del 95% de los pacientes con acromegalia albergan un adenoma hipofisario secretor de GH que surge de las células somatotrofas[1], mientras que en el 5% de los casos, el origen puede deberse al exceso de GHRH de un tumor hipotalámico o neuroendocrino. IGF1 media en gran parte los efectos somáticos y metabólicos de la GH. La excesiva producción de IGF1 da lugar a una enfermedad multisistémica caracterizada por crecimiento somático excesivo y mortalidad prematura debido a múltiples comorbilidades. Entre ellas, se encuentran la apnea del sueño, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, mayor predisposición a ciertos cánceres y el deterioro de la calidad ósea[2].
El objetivo de esta revisión es la descripción de métodos diagnósticos para la evaluación de la salud esquelética en acromegalia, destacando el TBS como herramienta de detección precoz del compromiso óseo.

Keywords:
acromegaly
bone microarchitecture
trabecular bone score

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic disorder caused by hypersecretion of GH, which circulates and stimulates the production of IGF1 in the liver and systemic tissues, IGF1 largely mediates the somatic and metabolic effects of GH. More than 95% of patients with acromegaly harbor a GH-secreting pituitary adenoma arising from somatotroph cells[1], while in 5% of cases, the origin may be due to excess of GHRH from hypothalamic or a neuroendocrine tumor. Excessive production of IGF1, results in a multisystem disease leading to premature mortality due to excessive somatic growth and multiple comorbidities. These include sleep apnea, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, high blood pressure, increased predisposition to certain cancers and deterioration in bone quality[2]. The objective of this review is the description of diagnostic methods for the evaluation of skeletal health in acromegaly, highlighting TBS as a tool for early detection of bone involvement.

*Autor para correspondencia: danielanavarrobelli@gmail.com

IMPACTO ÓSEO EN ACROMEGALIA

Estudios de histomorfometría confirmaron que el exceso de GH puede estimular el recambio óseo. Las consecuencias en términos de fragilidad esquelética han sido inciertas durante mucho tiempo. Los datos sobre DMO fueron contradictorios porque algunos estudios informaron aumento en pacientes con acromegalia[3], otros reducción[4] y otros no encontraron diferencia en la DMO entre acromegálicos y sujetos sanos[5]. Se demostró que los efectos anabólicos de la GH ocurren solo en el hueso cortical, mientras que la microarquitectura trabecular se ve afectada negativamente por el exceso de GH. Por otro lado, IGF1 tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura ósea trabecular. Se estima que el IGF1 sistémico es necesario para mantener la estructura del hueso cortical, mientras que el IGF1 esquelético parece desempeñar un papel más importante en el mantenimiento del hueso trabecular[6].

La DMO por DXA no distingue entre hueso cortical y trabecular, y los resultados están muy influenciados por la distribución variable de estos compartimentos en los diferentes sitios esqueléticos. Varios estudios sugieren que las fracturas vertebrales (FV) pueden ocurrir incluso en pacientes con una DMO normal medida por DXA. Este hallazgo impulsa a la búsqueda de herramientas de diagnóstico alternativas que reflejen mejor la calidad del hueso. De hecho, se podría plantear la hipótesis de que solo los métodos destinados a evaluar la microarquitectura trabecular podrían predecir fracturas en este entorno clínico[7].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA EVALUACIÓN DEL COMPROMISO ÓSEO EN ACROMEGALIA

a) RADIOLOGÍA CONVENCIONAL Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Las FV son un sello distintivo de la fragilidad esquelética y se asocian con un alto riesgo de fracturas clínicas posteriores, aumento de la mortalidad y disminución de la calidad de vida. Pueden diagnosticarse mediante imágenes de la columna dorsolumbar y su clasificación en leve, moderada o grave se basa en el método de Genant[8]. En acromegalia hay aumento del riesgo de FV independientemente de la DMO medida por DXA, por lo que se recomienda realizar radiografía de columna para evaluar una posible FV[9]. La resonancia magnética permite diagnosticar FV radiológicamente ocultas, hacer diagnóstico diferencial entre fracturas por fragilidad y por secundarismo y, además, si se trata de una fractura aguda o crónica[8].

b) DXA (absorciometría de rayos X de energía dual)

Actualmente es la herramienta clínica más ampliamente utilizada para evaluar salud ósea y está validada para el diagnóstico de osteoporosis. Mide la DMO y la morfometría vertebral. Sin embargo, es posible que no mida adecuadamente el riesgo de fractura en acromegalia, ya que las mediciones de la DMO areal no cuantifican algunos de los factores que contribuyen a la resistencia ósea, como la morfología y la microarquitectura ósea. Además, los resultados podrían verse afectados por la presencia de procesos de osteoartritis frecuentes en esta entidad. La hipersecreción de GH podría asociarse a DMO normal o elevada debido al aumento del tamaño óseo y al efecto diferencial de GH sobre hueso cortical y trabecular[10].

c) 3D SHAPER: (análisis 3D de la exploración de DXA de cadera)

Es un método no invasivo para la evaluación de la estructura ósea a partir de la imagen obtenida por DXA. Este estudio proporciona un análisis detallado del fémur proximal, evaluando por separado el componente cortical y el trabecular. Utilizando esta técnica en pacientes con acromegalia se observa aumento del grosor de la cortical en cuello de fémur y cadera total pero menor densidad volumétrica a nivel del compartimento trabecular[11].

d) HR-pQCT (tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución)

Permite la evaluación in vivo de la microarquitectura ósea y la DMO volumétrica en el radio distal y la tibia. Proporciona mediciones análogas a las obtenidas mediante histomorfometría bidimensional y tomografía microcomputada 3D de biopsias de hueso transilíaco[7].

Algunos estudios han revelado que el proceso de envejecimiento reduce en gran medida la resistencia ósea tanto en hombres como en mujeres, y que el efecto principal de la edad está en los parámetros corticales. Sin embargo, en la acromegalia, no se observan correlaciones significativas entre edad, IMC, duración de la enfermedad activa antes del diagnóstico, GH, IGF1 y parámetros óseos (DXA y HR-pQCT)[12].

Estudios recientes, también encontraron un aumento de la porosidad cortical y una disminución de la resistencia del hueso cortical(8), aunque el deterioro de la microestructura trabecular probablemente es lo que explica la disminución de la integridad ósea y la mayor prevalencia de FV que se observan en la acromegalia[13].

e) TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE HAZ CÓNICO DE ALTA RESOLUCIÓN

Es una técnica que utiliza rayos X y toma imágenes de un área específica en forma de cono. Estudios realizados en acromegalia han demostrado que las anomalías de la microestructura ósea están asociadas con FV radiológicas y que esta técnica en radio distal podría ser útil para evaluar y predecir estos efectos[14].

f) HISTOMORFOMETRÍA ÓSEA

Es un método invasivo que consiste en el análisis cuantitativo de secciones óseas transilíacas permitiendo mediciones en niveles intermedios de la organización ósea, es decir, la osteona en el hueso cortical, y la unidad estructural ósea en el hueso esponjoso. Brinda información sobre remodelación ósea mediante parámetros estáticos y dinámicos de remodelado y

datos de estructura ósea relacionados con la geometría tridimensional. Tiene dos principales aplicaciones: el diagnóstico de enfermedades óseas y la investigación[15].

Dalle Carbonare y col. realizaron un estudio de histomorfometría en pacientes con acromegalia y FV a pesar de presentar una DMO normal. Como resultado, obtuvieron anomalías tanto en la microarquitectura trabecular como cortical secundarias al mayor recambio óseo en pacientes con acromegalia activa en comparación con controles sanos[10].

g) TBS (puntuación ósea trabecular)

Es una tecnología de imágenes mediante una métrica de texturas en escala de grises que se puede extraer de la imagen DXA de la columna lumbar para estimar la microarquitectura trabecular. Varios estudios demostraron asociación significativa con mediciones directas de la microarquitectura ósea y predicción de fracturas por fragilidad actuales y futuras[12]. Se puede aplicar retrospectivamente a imágenes de DXA ya adquiridas. Asociado a DMO y FRAX (score de riesgo de fractura) proporciona una evaluación global del riesgo de fractura, ya que consideran masa ósea, microarquitectura y factores de riesgo crónicos. Los puntos de corte son: TBS ≥ 1.350: microarquitectura normal, TBS entre 1.200 y 1.350: parcialmente degradada y TBS < 1.200: degradada. La edad es un factor que afecta el valor de TBS. Un estudio informó una disminución en los valores de TBS con la edad. La tasa de disminución anual en los valores de TBS aumentó después de los 65 años. A diferencia de lo que ocurre con la DMO medida por DXA, el TBS está relativamente poco afectado por procesos de osteoartritis. Se sugiere no realizar en individuos con IMC menor a 15 kg/m2 y superior a 37 kg/m2, aunque esta limitación se ha mejorado en versiones recientes del software[16]. Los niveles de TBS se correlacionan significativamente con los parámetros de histomorfometría ósea y propiedades mecánicas del hueso[17].

ACROMEGALIA Y TBS

Varios estudios han demostrado un TBS más bajo en pacientes con acromegalia en comparación con sujetos de control, no encontrando diferencia en la DMO entre estos grupos, independientemente de la presencia de FV y de la actividad de la enfermedad[8]. Los datos publicados sobre DMO en la acromegalia son muy heterogéneos, con informes tanto de DMO disminuida como aumentada. A su vez, los de TBS en acromegalia son pocos.

Un estudio que comparó 18 pacientes con acromegalia (al momento del diagnóstico y 12 meses después de lograr la normalización de IGF1) con 36 controles sanos de la misma edad y sexo, tuvo como objetivo describir la densidad y calidad ósea, medida mediante TBS, y evaluar el efecto del control de la enfermedad. Encontraron que los pacientes controlados mediante terapia médica tenían menos probabilidades de normalizar el recambio óseo en comparación con los pacientes curados mediante cirugía, lo que podría plantear la hipótesis de que una curación completa de la enfermedad conduce a un equilibrio hormonal fisiológico que puede no ser comparable al control bioquímico obtenido mediante terapia médica. No hubo diferencias en la DMO entre población acromegálica y controles. Demostró que la acromegalia se asocia con un TBS reducido independientemente de la edad, el sexo, el IMC y el estado gonadal, lo que refuerza el concepto de que el aumento del riesgo de fractura en acromegalia se debe a una reducción de la calidad ósea, medida por TBS[19]. Hong y col. también encontraron que los pacientes con acromegalia tenían un TBS menor que la población control, con mayor deterioro de la microarquitectura en el grupo de pacientes hipogonádicos[20].

Además, Sala y col. observaron que el TBS no cambió 12 meses después de la remisión, en contraste con un estudio longitudinal noruego, donde el TBS disminuyó significativamente 12 meses después del tratamiento[21]. Esta serie incluyó 48 pacientes con acromegalia entre 2005 y 2015. Se les evaluó DMO, TBS y medición de marcadores de recambio óseo al inicio y después del tratamiento. Los autores concluyeron que, a pesar de que la reducción de los marcadores predijo el aumento de la DMO, no encontraron mejoría del TBS, lo que explicaría el riesgo persistente de fractura a pesar del aumento de la DMO después del control de la enfermedad[21].

Kužma M y col. evaluaron el compromiso óseo mediante DMO planar de columna lumbar y cadera total, TBS y 3D- SHAPER. La DMO planar de columna lumbar, el TBS y el volumen trabecular de cadera total fueron menores, y el espesor de la cortical en cadera total y cuello de fémur fue mayor en pacientes con acromegalia en comparación con los controles. Esto demostraría un mayor deterioro de la estructura trabecular lo cual llevaría a un mayor riesgo de FV[11].

Para concluir, en un estudio transversal de Sorohan y col. los pacientes con acromegalia mostraron un TBS de la columna lumbar significativamente reducida y ninguna diferencia con respecto a la DMO en comparación con el grupo control, independientemente del sexo y el estado gonadal. Esto también apoya la teoría por la cual el hueso trabecular disminuye y el hueso cortical no se ve afectado o aumenta en la acromegalia, lo que, una vez más, podría explicar la alta prevalencia de FV por fragilidad en estos pacientes[22].

EXPERIENCIA EN HOSPITAL RAMOS MEJÍA: HERRAMIENTAS PARA EVALUAR EL COMPROMISO ÓSEO EN ACROMEGALIA

Se trata de un estudio prospectivo de corte transversal, cuyo objetivo fue evaluar el TBS como herramienta de detección precoz del compromiso óseo en acromegalia asociada a DMO. Fueron incorporados 38 pacientes acromegálicos entre enero del 2022 a junio del 2023. Se excluyeron 15/38 pacientes en tratamiento por osteoporosis, causas secundarias de baja masa ósea (excepto las comorbilidades propias de la acromegalia), pacientes con valores de IMC elevados y NEM1. Todos dieron su consentimiento y fue aprobado por el Comité de Ética. Se evaluó tiempo y estado de enfermedad, metabolismo fosfocálcico y presencia de FV. Todos recibieron sustitución de

ejes afectados y tratamiento de diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y apnea del sueño. En nuestra cohorte de 23 pacientes, 13 eran mujeres con edad media 58 (48-81) y 10 varones con edad media 49 (33-64). 16 eran acromegálicos activos. A todos se les realizó DMO y TBS mediante DXA de raquis lumbar, cuello femoral y cadera total. Encontramos que la DMO en mujeres fue significativamente menor en cuello femoral y cadera total en relación a los varones. El TBS no fue diferente entre ambos sexos. No hubo diferencias en la DMO y TBS entre el grupo activo y el grupo en remisión. Se observó 1 FV en una mujer cuya DMO de cadera total tenía osteoporosis. En 10/23 pacientes el TBS fue < 1.350. En este grupo los niveles de CTX fueron mayores en comparación a los encontrados en el grupo de pacientes con TBS normal, mediana y rango: 700 pg/ml (240-1024) vs. 407 pg/ml (189-732) p=0.02 avalando el aumento del remodelado óseo en este subgrupo. En el 40%- 50% de los pacientes con DMO normal, en alguna de las 3 regiones exploradas (columna, CF y CT), el TBS fue < 1.350.

Los datos publicados sobre TBS en acromegalia son escasos. El TBS es una herramienta de detección precoz del compromiso óseo en esta patología. Destacamos la utilidad de esta técnica por su accesibilidad y bajo costo, dado que se puede realizar conjuntamente con la DMO por DXA. La presencia de CTX elevados en el grupo de pacientes con TBS más comprometido, avalaría el alto remodelado óseo en este subgrupo de pacientes.

Por tratarse de un estudio de corte transversal no podemos concluir que la discordancia encontrada entre DMO y TBS se mantenga en el tiempo.

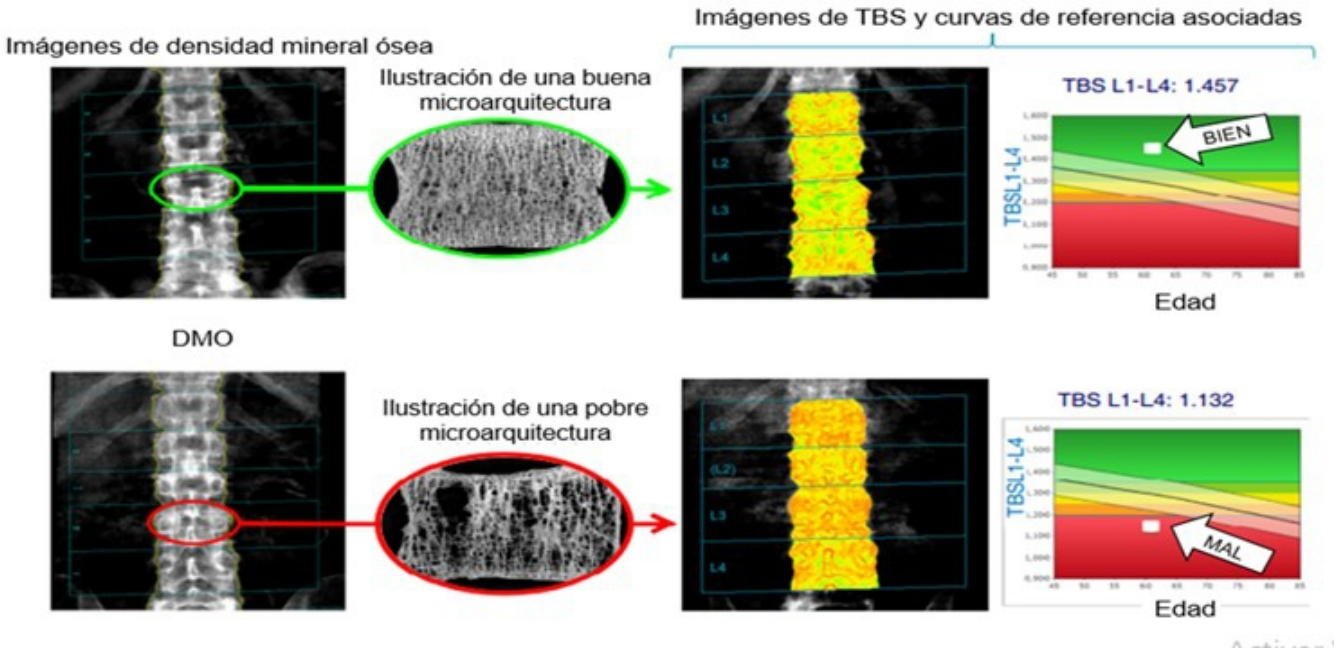
CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad rara que debido al exceso de GH e IGF1 conlleva una elevada morbimortalidad. El compromiso óseo en la acromegalia disminuye la calidad de vida y los pacientes desarrollan fracturas independientemente de la DMO medida por DXA.

El TBS está menos afectado por la presencia de artefactos, como la osteoartritis, frecuentes de encontrar en esta patología. Es una herramienta de detección precoz del compromiso óseo en esta entidad, y de gran utilidad para la evaluación esquelética temprana y seguimiento a largo plazo tanto en acromegalia activa como en remisión.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Figura 1: TBS hueso sano vs. hueso osteoporótico (adaptado Ulivieri et al. 2014)(18).



BIBLIOGRAFÍA

1. **Melmed S.** Acromegaly pathogenesis and treatment. J. Clin. Invest. 2009; 119:3189-3202.2) Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch M, Hassan Murad M, Utz A et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J.
2. **Clin. Endocrinol. Metab. 2014**; 99:3933-3951.3) Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, Okimura Y, H Abe et al. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. Clin. Endocrinol. 2001; 55:175-181.4)
3. **Ezzat S, Melmed S, Endres D, Eyre DR, Singer FR.** Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76:1452-1457.
4. **Kotzmann H, Bernecker P, Hübsch P, Pietschmann P,**
5. **Woloszczuk W, Svoboda T et al.** Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. J. Bone Miner. Res. 1993; 8:459-465.
6. **Mazziotti G, Lania AG, Canalis E.** Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. Nat Rev Endocrinol. 2022; 18:353-365.
7. **Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R et al.** Bone Turnover, Bone Mineral Density, and Fracture Risk in Acromegaly: A Meta-Analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100:384-394.
8. **Giustina A.** Acromegaly and Bone: An Update. Endocrinol Metab. 2023; 38:655-666.
9. **Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW et al.** A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. Pituitary. 2013; 16:294-302.
10. **Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, Valentín MT, Mottes M, Francia G et al.** Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. Pituitary. 2018; 21:56-64.
11. **Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, Pávai D, Jackuliak P, Killinger Z et al.** Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. European Journal of Endocrinology. 2019; 180:201-211.
12. **Madeira M, Viera Neto L, Paranhos Neto F, Barbosa Lima I, Carvalho L, Roberto M et al.** Acromegaly Has a Negative Influence on Trabecular Bone, But Not on Cortical Bone, as Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98:734-1741.
13. **Sorohan MC, Poiana C.** Vertebral Fractures in Acromegaly: A Systematic Review. J. Clin. Med. Res. 2022; 12.
14. **Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baraffaldi F et al.** High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. Endocrine. 2016; 54:532-542.
15. **Chavassieux P, Chapurlat R.** Interest of Bone Histomorphometry in Bone Pathophysiology Investigation: Foundation, Present, and Future. Front. Endocrinol. 2022; 13.
16. **El Miedany Y, Elwakil W, Abu-Zaid MH, Mahran S.** Update on the utility of trabecular bone score (TBS) in clinical practice for the management of osteoporosis: a systematic review by the Egyptian Academy of Bone and Muscle Health. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation. 2024; 51:1-19.
17. **Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD.** Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J. Bone Miner. Res. 2011; 26:2762-2769.
18. **Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R.** Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. Endocrine. 2014; 47:435-448.
19. **Sala E, Malchiodi E, Carosi G, Verrua E, Cairoli E, Ferrante E et al.** Spine Bone Texture Assessed by Trabecular Bone Score in Active and Controlled Acromegaly: A Prospective Study. J Endocr Soc. 2021; 5.
20. **Hong AR, Kim JH, Kim SW, Kim SY, Shin CS.** Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. Osteoporos. Int. 2016; 27:1123-1129.
21. **Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J, Heck A.** Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. Eur. J. Endocrinol. 2016; 175:155-164.
22. **Sorohan MC, Dusceac R, Sorohan BM,** Caragheorgheopol A, Poiana C. Trabecular bone score and bone mineral density in acromegalic osteopathy assessment: a cross-sectional study. Arch. Osteoporos. 2021; 16:134.