

# Aspectos dermatológicos da acromegalia\*

## *Dermatologic aspects in acromegaly\**

Maurício Zanini<sup>1</sup>  
Francisco Macedo Paschoal<sup>4</sup>

Renata Rodrigues Oshiro<sup>2</sup>  
Fábio R. Timoner<sup>5</sup>

Luiz Henrique Camargo Paschoal<sup>3</sup>

**Resumo:** Acromegalia é rara síndrome endócrina que se caracteriza pela hiperplasia mesenquimal. Em geral sua manifestação é insidiosa ao extremo, e, como cursa precocemente com alterações cutâneas, o dermatologista pode ser o primeiro profissional médico a ser procurado pelo paciente. Os autores fazem uma descrição dos achados clínicos e dermatológicos dessa afecção. Palavras-chave: acromegalia; adenoma; hormônio do crescimento.

**Summary:** *Acromegaly is a rare endocrine syndrome characterized by mesenchymal hyperplasia. Its manifestation is usually extremely insidious. As it precociously develops with cutaneous alterations, the dermatologist is often the first medical professional to be sought by the patient. The authors describe the dermatologic and clinical findings of this disease.*

**Key words:** *acromegaly; adenoma; growth hormone.*

### INTRODUÇÃO

Acromegalia é rara síndrome endócrina que se caracteriza pela hiperplasia mesenquimal. O quadro clínico é sistêmico e de evolução insidiosa. Manifestações cutâneas são precoces, o que, associado com outras alterações, permite ao dermatologista o diagnóstico dessa afecção,<sup>1</sup> de cujos achados clínicos e dermatológicos os autores fazem uma descrição.

### DISCUSSÃO

A síndrome acromegálica é decorrente do excesso do hormônio de crescimento, que é produzido pela hipófise anterior. Sua ação biológica faz-se mediada pelas somatomedinas, que são fatores de crescimento insulina-símile, cuja produção pelo tecido hepático está estimulada.<sup>1,2</sup> Noventa por cento ou mais dos casos são esporádicos e decorrentes de macroadenoma hipofisário, geralmente benigno. Esses tumores costumam surgir durante o período que vai dos 30 aos 50 anos. Em alguns pacientes, o quadro é decorrente de tumores pancreáticos e pulmonares produ-

### INTRODUCTION

*Acromegaly is a rare endocrine syndrome characterized by mesenchymal hyperplasia. The clinical condition is systemic and its course insidious. Cutaneous manifestations are precocious. When associated with other alterations, they allow the dermatologist to diagnose this affection.<sup>1</sup> This paper describes the clinical and dermatological findings of acromegaly.*

### DISCUSSION

*Acromegalic syndrome results from an excess of growth hormones, produced by a previous case of hypophysis. Its biological action is measured by somatomedines, i.e. insuline-like growth factors whose production is stimulated by hepatic tissue.<sup>1,2</sup> Ninety percent or more of cases are sporadic and result from generally benign hypophysis macroadenoma. These tumors customarily arise in patients ranging from 30 to 50 years of age. In some patients, the condition results from pancreatic and lung tumors, producers of the hypothalamic hormone responsible for*

Recebido em 04.09.2001. / Received on September 04, 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 07.08.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication on August 07, 2002.

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, disciplina de Dermatologia Prof. Dr. Luiz Henrique Camargo Paschoal. / Work done at Prof. Dr. Luiz Henrique C. Paschoal, Dermatology Service, Fundação ABC Medical Faculty.

<sup>1</sup> Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Monitor em Cirurgia Dermatológica e Dermatocosmiatria. / Dermatology Specialist title with the Brazilian Society of Dermatology Supervisor in Dermatological Surgery and Dermatocosmiatry.

<sup>2</sup> Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. / Specialist in Dermatology by the Brazilian Dermatology Society (SBD).

<sup>3</sup> Doutor em Dermatologia. Diretor da Faculdade de Medicina do ABC. / Ph.D. in Dermatology, Director of Medical Faculty of ABC.

<sup>4</sup> Doutor em Dermatologia. Professor Assistente de Dermatologia. / Ph.D. in Dermatology, Assistant Professor of Dermatology

<sup>5</sup> Mestrando em Dermatologia. Professor Assistente de Dermatologia. / Master's Degree candidate in Dermatology, Assistant Professor of Dermatology.

tores do hormônio hipotalâmico liberador do hormônio de crescimento.<sup>2</sup>

Acromegalia tem evolução muito lenta, instalando-se de maneira extremamente insidiosa, e suas manifestações clínicas podem ser divididas didaticamente em gerais e dermatológicas. Na acromegalia há uma hiperplasia mesenquimal - o hormônio de crescimento, mediado pelas somatomedinas, determina hipertrofia do tecido conjuntivo, sobretudo à custa de mucopolissacarídeos glicosaminoglicans, havendo controvérsia quanto à ocorrência de aumento do colágeno, e maior retenção hídrica intersticial. O tecido conjuntivo ósseo também é comprometido, bem como a pele e seus anexos apresentam hiperplasia.<sup>3,4,5</sup> Pode estar associada com neoplasia endócrina múltipla tipo I, síndrome de McCune-Albright (nevo *spilus*, manchas cor de café com leite) e síndrome de Carney (mixoma atrial, neuroma do acústico e pigmentação mosqueada).<sup>6</sup>

O aspecto clínico principal dessa afecção é o alargamento ou intumescimento tecidual cartilaginoso e ósseo acral (acro: acral ou extremidade; megalia: grande, gigante). Os dedos, mãos e pés apresentam aumento de tamanho. O paciente sente necessidade de aumentar progressivamente o tamanho do calçado e de anéis. Dado muito característico é face acromegalóide, isto é, proeminência frontal, prognatismo (protusão mandibular), nariz alongado, grandes orelhas, macroglossia, macroqueilia (geralmente inferior), hipertelorismo, edema palpebral e afastamento dentário por hiperplasia gengival.<sup>1,2,6,7</sup>

As manifestações cutâneas incluem: (1) aumento da espessura e pigmentação cutânea com saliência de pregas e sulcos; (2) aumento da perspiração écrina e apócrina, frequentemente cursando com bromidrose; (3) aumento na secreção sebácea; (4) nas fases iniciais, hipertricose e/ou hirsutismo; posteriormente, há tendência para rarefação e miniaturização dos pêlos; e (5) unhas freqüentemente apresentam-se com paquioníquia platoníquia.<sup>1,2,4,6</sup> À palpação, a pele acromegálica confere aspecto pegajoso, úmido e intumescido. A hiperidrose é considerada o sinal clínico mais confiável da atividade da doença. A hiperpigmentação ocorre em cerca de 40% dos casos e quase sempre em áreas fotoexpostas. Provavelmente deve-se à elevação associada do hormônio melanotrófico. Acantose nigricante ocorre em 10% das ocorrências. Cicatriz hipertrófica é comum. Nos casos de longa evolução, pode ser observada *cutis verticis gyrata*. Acrocórdon é freqüente (30% dos casos) e pode ser um marcador para pólipos e adenocarcinoma colônico. A acromegalia também é causa do sinal de Leser-Trèlat (erupção de múltiplas lesões de queratose seborréica).<sup>1,2,6,9</sup> Algumas manifestações cutâneas como o hirsutismo e hipersecreção sebácea podem ser decorrentes da proteína transportadora da testosterona livre, que se encontra diminuída na acromegalia, permitindo, assim, maior proporção de testosterona no estado livre.<sup>3,5</sup> Uma interessante alteração não descrita na literatura pesquisada, mas observada na prática clínica dos autores, é a elevação da transição dorso/ventre do pé (Figuras 1, 2 e 3).

*releasing the growth hormone.*<sup>2</sup>

*Acromegaly progresses very slowly and is installed in an extremely insidious manner. Its clinical manifestations may be divided didactically into general cases and dermatologic ones. Acromegaly includes mesenchymal hyperplasia - the growth hormone, mediated by somatomedines, determines hypertrophy of the conjunctive tissue, especially at the expense of glycosaminoglicans mucopolysaccharides. A degree of controversy remains as to whether an increased occurrence of collagen and higher interstitial hydric retention should be included in this group. The conjunctive bone tissue is also involved. The skin and its annexes show hyperplasia, as well.<sup>3,4,5</sup> It may be associated with multiple endocrine neoplasia type I, McCune-Albright syndrome (nevus spilus, café-au-lait spots) and Carney's syndrome (atrial mixoma, acoustic neuroma and spotted pigmentation).<sup>6</sup>*

*The main clinical aspect of this affliction is the elongation or intumescence of the cartilaginous tissue and acral bone ('acro' means acral or extremity, while 'megaly' refers to huge or gigantic). Fingers, hands and feet show an increase in size. The patient gradually feels the need to increase shoe and ring sizes. A very characteristic case is acromegaloid facial appearance syndrome, featuring a prominent forehead, prognathism (mandibular protusion), enlarged nose, large ears, macroglossia, (usually lower) macrocheilia, hypertelorism, palpebral edema and clenching of the teeth due to gingival hyperplasia.<sup>1,2,6,7</sup>*

*Cutaneous manifestations include: (1) increase in cutaneous thickness and salience of the creases and wrinkles; (2) increase in ecrine and aprocrine perspiration, frequently occurring along with bromidosis; (3) increase in sebaceous secretion; (4) in the initial phases, hypertrichosis and/or hirsutism; later phases include a tendency to rarefaction and miniaturization of skin hair; and (5) nails frequently with pachonychia and platonychia.<sup>1,2,4,6</sup> Acromegalic skin confers a viscous, humid and intumescent aspect to the touch.*

*Hyperhydrosis is considered to be the most reliable clinical sign of disease activity. Hyperpigmentation occurs in roughly 40% of cases and almost always in photoexposed areas. It is probably due to the associated increase of melanotrophic hormone.*

*Acanthosis nigricans occurs in 10% of cases. Hypertrophic scarring is common. In cases when disease course is longer, cutis verticis gyrata may be observed. Acrocordon is frequent (30% of cases), and may be an indicator of polyp and adenocarcinoma of the colon. Acromegaly also causes the Sign of Leser-Trelat (i.e., the eruption of multiple lesions of seborrheic keratosis).<sup>1,2,6,9</sup> Some cutaneous manifestations, such as hirsutism and sebaceous hypersecretion, may result from the free testosterone carrier protein. Found at reduced levels in acromegaly, the protein therefore allows a higher proportion of testosterone in a free state.<sup>3,5</sup> An interesting alteration not described in the research literature but observed in the authors' own clinical practice, is an elevation of the*

Figura 1: Acromegalia. Fácies característica: proeminência frontal, prognatismo, nariz alargado e macroglossia

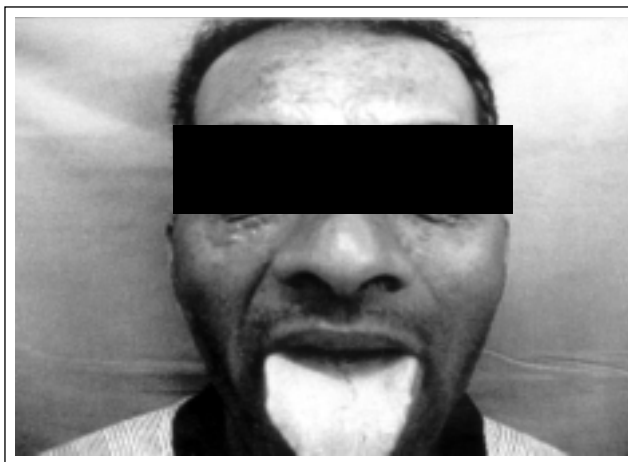


Figure 1: Acromegaly. Characteristic appearance: prominent forehead, prognathism, enlarged nose and macrognathia.

As manifestações gerais incluem sintomas neurológicos (cefaléia, diplopia, hemianopsia bitemporal, síndrome do túnel carpeano), osteoartrose, visceromegalias, cardiomegalia, hipertensão arterial, hipercalcúria e rouquidão (proliferação cartilaginosa da laringe). Hiperprolactinemia ocorre em proporção que varia de 20 a 30% dos casos, determinando galactorréia, impotência e/ou diminuição da libido e irregularidades menstruais. Devida ao excesso do hormônio de crescimento, resistência periférica à insulina se desenvolve em até 50% dos casos; porém, diabetes *mellitus* clinicamente manifesto ocorre em apenas 10% desses pacientes.<sup>1,2,6,7</sup>

O diagnóstico clínico é confirmado pela dosagem do hormônio do crescimento ou da somatomedina-C por radioimunensaio, que estão elevados em todos pacientes com acromegalia. Hormônio de crescimento com nível superior a 2ng/mL (homem) ou 5ng/mL (mulher) é compatível com o diagnóstico laboratorial de acromegalia. O teste de supressão com glicose oral ou curva glicêmica tornar-se-á útil quando o nível do hormônio de crescimento não for caracteristicamente elevado, pois, ao contrário do que acontece nos indivíduos normais, após a administração de glicose, os níveis do hormônio de crescimento permanecem elevados na acromegalia. A radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética da sela túrcica são utilizadas para evidenciar o

dorsal-to-sole transition of the foot. (Figures 1, 2 and 3). The general manifestations include neurological symptoms (headache, diplopia, bitemporal hemianopsia, carpal tunnel syndrome), osteoarthritis, visceromegalies, cardiomegaly, arterial hypertension, hypercalciuria and hoarseness (cartilaginous proliferation of the larynx). Hyperprolactinemia occurs in 20 to 30% of cases, and determines galactorrhea, impotency and/or diminution of the libido and menstrual irregularities. Due to excess growth hormones, peripheral resistance to insuline develops in close to 50% of cases. However, clinically manifested diabetes mellitus occurs in only 10% of these patients.<sup>1,2,6,7</sup>

The clinical diagnosis is confirmed by the growth hormone dose or by somatomedine-C for radioimmune assays, which are notably high in patients with acromegaly. Growth hormones higher than 2 ng/ml (for men) or 5 ng/ml (for women) is compatible with the laboratory diagnosis of acromegaly. The suppression test with oral glyucose or the glycemic curve became useful when the growth hormone level was not characteristically high. This is due to the fact that contrary to what normally happens in persons to whom glyucose is administered, growth hormone levels remain high in acromegaly. The radiography, computerized tomography and



Figura 2: Acromegalia. Mãos e dedos alargados  
Figure 2: Acromegaly. Enlarged hands and fingers



Figura 3: Acromegalia. Pés alargados com elevação na transição dorso/ventre do pé / Figure 3: Acromegaly. Enlarged feet with elevation of the dorsal-to-sole transition of the foot

adenoma hipofisário e sua extensão.<sup>6,7</sup> Duas síndromes raras devem ser consideradas enquanto diferenciais da acromegalia: síndrome de Rosenthal-Kloepfer e síndrome de Soto, ambas cursando com características acromegalóides. Na primeira, são característicos cornos cutâneos na metade lateral da margem supra-orbital, *cutis vertice gyrata* e opacidade da córnea. Não apresenta nenhuma alteração endócrina nem da sela túrcica. Na síndrome de Soto há retardo mental, estatura elevada e aumento do peso.<sup>10</sup>

O tratamento é constituído da microcirurgia hipofisária por via transesfenoidal, radioterapia e octreotíde. O manejo cirúrgico geralmente é bem-sucedido. O octreotíde é um potente inibidor da liberação do hormônio de crescimento, sendo administrado em doses de 50 a 200 microgramas três vezes ao dia, por via subcutânea.<sup>6,7,11</sup>

## CONCLUSÃO

A medicina evoluiu e se especializou. Porém, a visão holística é indispensável a qualquer especialidade médica. Com esse sentido, os autores procuraram revisar os principais elementos clínicos e complementares da acromegalia, desordem endócrina que cursa com manifestações clínicas sistêmicas, incluindo a pele. Apresenta lenta e progressiva evolução sintomatológica, mas com alterações cutâneas precoces. As principais expressões clínicas dessa afecção são o intumescimento tecidual cartilaginoso-ósseo acral. Uma interessante alteração observada na prática clínica dos autores é a elevação da transição dorso/ventre do pé. Assim, o dermatologista pode ser aquele profissional que primeiramente estabeleça essa síndrome ou dela suspeite, podendo conduzir o paciente a tratamento precoce. □

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Lang PG. Pituitary disorders. In: Callen PJ, ed. Cutaneous aspects of internal disease. London: Year Book Medical Publishers, 1981:463-71.
- Braverman IM. Enfermedades endocrinas y metabólicas. En: Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Barcelona: Toray SA, 1973: 354-402.
- Holt PJA, Marks R. Epidermal architecture, growth, and metabolism in acromegaly. *Br Med J* 1976; (i):496-7.
- Verbov J, Belchetz PE. Cutaneous syndromes due to hormones produced by tumors. *Semin Dermatol* 1984; 3:287-94.
- Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:921-40.
- Fitzgerald PA. Endocrinology. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current medical diagnosis and treatment. San Francisco: McGraw-Hill co. 39th ed. 2000: 1088-90.
- Maugans TA, Coates ML: Diagnosis and treatment of acromegaly. *Am Fam Physician* 1995;52:207.
- Kilmer SL, Berman B, Morhenn VB. Eruptive seborrhe-

*ic magnetic resonance of the sella turcica are used to evidence hypophysis adenoma and its extension.<sup>6,7</sup> Meanwhile, two rare syndromes must be considered different from acromegaly: Rosenthal-Kloepfer syndrome and Soto's syndrome, both developing with acromegaloid characteristics. In the former, cutaneous corns in the lateral half of the upper-orbital margin, cutis vertice gyrata and opacity of the cornea are all characteristic. There are no alterations of the endocrine or of the sella turcica. In Soto's syndrome mental retardation is encountered, as are tall stature and weight increase.<sup>10</sup>*

*Treatment consists of microsurgery of the hypophysis via transesphenoidal, radiotherapy and octreotide. Surgical management is generally successful. Octreotide is a potent growth hormone release inhibitor, administered subcutaneously in 50 to 200 microgram doses three times daily.<sup>6,7,11</sup>*

## CONCLUSION

*In its evolution, medicine has become specialized, but the holistic vision is still indispensable for any medical specialty. In this sense, the authors sought to revise the main and attendant clinical elements of acromegaly endocrine disorder cursing with systemic clinical manifestations that include the skin. The disorder shows slow and gradual symptomatological progression, but with premature cutaneous alterations. The main clinical expressions of this affliction are intumescence of the acral cartilagenous-bone tissue. An interesting observation observed in the authors' clinical practice is the elevation of the dorsal-to-sole transition of the foot. The dermatologist may indeed be the medical professional to first establish this syndrome or suspect it, potentially leading the patient to early treatment. □*

- ic keratoses in a young woman with acromegaly. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:991-4.
9. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S *et al.* Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32:65-71.
10. Gardner-Medwin D. Cerebral gigantism? *Dev Med Child Neurol* 1969; 11: 796-7.
11. Frohman LA: Acromegaly: What constitutes optimal therapy? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:443.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Maurício Zanini  
Rua Vicente de Carvalho, 198  
Vila Príncipe de Gales  
09060-590 Santo André SP  
Tel./Fax: (11) 4992-7724 / 4993-5455  
E-mail: drzanini@ig.com.br