

## *Acromegalia com Níveis Séricos Basais do Hormônio do Crescimento Dentro dos Limites da Normalidade*

*Mônica P. da Costa  
Márcia C. da Silva  
Alice Helena D. Violante  
Denise C.L. Martins  
Honomar F. Souza*

### RESUMO

A acromegalia é uma síndrome causada pela hipersecreção do hormônio de crescimento (GH). No entanto, alguns pacientes podem apresentar níveis séricos limítrofes, ou mesmo dentro da normalidade, dificultando o diagnóstico. Relatamos um caso de acromegalia cuja investigação diagnóstica inicial evidenciou níveis séricos basais de GH dentro dos limites da normalidade e tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica normal. A confirmação da doença só foi estabelecida através de testes dinâmicos que avaliam a regulação do GH (dosagem de GH durante o teste oral de tolerância à glicose e após TRH) e confirmada pela ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica que evidenciou imagem sugestiva de microadenoma. A paciente foi submetida à cirurgia hipofisária pela via de acesso oronasal esfenoidal e a área tumoral encaminhada para estudo imunohistoquímico, corroborando o diagnóstico de acromegalia. A avaliação dinâmica no pós-operatório evidenciou regulação normal do GH. Discutimos os critérios diagnósticos da acromegalia, com ênfase na importância de se prosseguir com a investigação sempre que houver uma forte suspeita clínica, mesmo que os exames iniciais se apresentem dentro dos limites da normalidade. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/5: 434-439)

**Unitermos:** Acromegalia; GH basal normal; Tumor de hipófise; Cirurgia transesfenoidal

### ABSTRACT

Acromegaly is a syndrome caused by growth hormone (GH) hypersecretion. However, some patients can present normal or near normal levels of GH, difficulting diagnosis. We report an acromegalic patient with normal levels of GH and negative imaging at initial investigation. Acromegaly was confirmed by dynamic tests (glucose tolerance test and GH-TRH), and RMI was suggestive of a microadenoma. The patient was submitted to a transesphenoidal pituitary surgery and immunohistochemistry study, corroborating the diagnosis of acromegaly. Dynamic tests performed after surgery evidenced normal GH regulation. Considerations on the diagnosis of acromegaly were also done, emphasizing the importance of continuing the investigation whenever clinical suspicion persists, even though the initial tests are within the normal range. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/5: 434-439)

**Keywords:** Acromegaly; Normal basal GH; Hypophyse tumor; Transesphenoidal surgery

### RELATO DO CASO

**I**.F.R., FEMININA, PARDA, 36 ANOS, NATURAL da Paraíba, residente no Rio de Janeiro há 10 anos, procurou o Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro em julho de 1996 com queixas de aparecimento de pêlos no rosto e nos membros inferiores nos últimos 4 anos,

*Hospital Universitário Antônio Pedro  
- Disciplina de Endocrinologia,  
Universidade Federal Fluminense  
(UFF), Niterói, RJ e Hospital  
Universitário Clementino Fraga Filho  
- Serviço de Endocrinologia,  
Universidade Federal do Rio de  
Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 01/07/99  
Revisado em 27/04/00  
Aceito em 12/05/00*

**Tabela 1.** Dosagens hormonais basais no pré-operatório.

Hormônio	IGF-BP3 (mg/l)	IGF-1 (UI/ml)	GH (ng/ml)	LH (UI/ml)	FSH (UI/ml)	TSH ( $\mu$ UI/ml)	PRL (ng/ml)
	5,36	2,52	4,4	6,10	4,30	0,67	68,69
V.R.	2,3-5,9	0,5-2,2	0 - 7	0,4-15,6	1,2-11,7	0,6-6,2	1,3-2,5

associadas à galactorrêa bilateral espontânea um ano após o início do quadro. Referia ciclos menstruais regulares durante este período sem uso de contraceptivos orais e ganho de 15kg nos últimos 3 anos. Negava uso de medicações, cefaléia, alteração de campo visual ou estimulação mamária. Ao ser abordada, referiu aumento das extremidades distais, com perda da aliança de casamento e mudança de um número no sapato.

Ao exame físico notava-se embrutecimento do fâcias, com aumento do arco zigomático; prognatismo discreto sem separação da arcada dentária; espessamento da pele, mas sem oleosidade excessiva ou acne; hirsutismo moderado em face, nádegas, linha alba e membros inferiores, necessitando depilar 1 a 2 vezes por semana; galactorrêa bilateral à expressão. Hidratada, corada, normotensa, com frequências cardíaca e respiratória normais, sem outra anormalidade ao exame clínico ou visceromegalias (1).

A investigação laboratorial inicial revelou valores normais de glicose, cálcio e fósforo séricos e urinários, clearance de creatinina, ritmo de cortisol e hormônios tireoideanos. Os níveis séricos hormonais basais encontram-se na tabela 1. A ultrassonografia pélvica e a tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica foram normais. O índice calcâneo plantar era de 28mm.

Em virtude da forte suspeita clínica, a paciente foi internada para realização de testes dinâmicos da regulação do GH, apesar dos exames iniciais não evidenciarem hipersecreção deste hormônio. As dosagens de GH durante o TOTG não evidenciaram supressão do mesmo; houve um aumento paradoxal nos níveis de GH após infusão de 500mcg de TRH; a colheita de GH durante 24 horas mostrou valores médios entre 5,7 e 12,5ng/ml (VN=0-7ng/ml); a avaliação dinâmi-

ca da função hipotálamo-hipofisária (megatestes) e o teste de estímulo de GH com L-dopa não evidenciaram alterações significativas.

O ecocardiograma, a campimetria visual, o teste da cortosina e as provas de função pulmonar foram normais. A ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica evidenciou hipófise de volume aumentado, com nódulo hipodenso, não captante, em lobo anterior direito, medindo 0,6 x 0,8cm, compatível com microadenoma, e haste hipofisária discretamente desviada para a esquerda.

A paciente foi submetida à hipofisectomia por via transnasoesfenoidal e a análise imunohistoquímica do material revelou adenoma de hipófise pluri-hormonal com imunexpressão de GH (45% das células), prolactina (35%), sub-unidade  $\alpha$  (30%), FSH (20%) e ACTH (5%).

No pós-operatório a paciente foi novamente reavaliada. As dosagens de GH basal e com o TOTG não mais apresentavam evidências de hipersecreção do GH. Dois anos após a cirurgia a paciente encontra-se assintomática, com melhora do espessamento da pele e atenuação do embrutecimento do fâcias, havendo também uma perda ponderal de 8kg.

## DISCUSSÃO

A acromegalia é uma síndrome bem definida, causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), com conseqüente elevação dos níveis plasmáticos do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) em indivíduos após a puberdade; antes da puberdade ocasiona o gigantismo (2).

Em geral a hipersecreção do GH é proveniente das células somatotróficas da hipófise anterior, que por

**Tabela 2.** Dosagem de GH após 100g de dextrosol (TOTG) no pré-operatório.

TEMPO	GH (ng/ml)	Glicose (mg/dl)
Basal	5,2	92
60'	6,0	113
120'	4,7	97
V.R.	0 - 7	70 - 110

**Tabela 3.** Dosagem de GH após 500 $\mu$ g de TRH no pré-operatório.

TEMPO	GH (ng/ml)	PRL (ng/ml)
Basal	4,4	54,93
15'	25,2	224,44
30'	29,2	202,33
45'	18,3	135,27
60'	17,0	109,68
90'	10,7	73,15
120'	7,6	59,14
V.R.	0 - 7	1,3 - 25

**Tabela 4.** Megateste.

	Basal	30'	60'	90'	120'
FSH (UI/ml)	2,3	8,8	9,6	9,5	83,0
LH (UI/ml)	1,8	44,5	29,2	23,3	19,0
GH (ng/ml)	5,1	32,0	20,0	17,0	8,8
TSH (UI/ml)	1,1	14,8	8,09	7,36	4,59
PRL (ng/ml)	52,5	133,5	75,61	68,9	56,56
Cortisol (ng/ml)	107	76,3	75,0	91,0	59,0
Glicose (mg/dl)	96	53	55	81	102

VR: FSH: 1,8-11,7; LH: 0,4-15,5; GH: 0-7; TSH: 0,6-6,2; PRL: 1,3-25; Cortisol: 5-20; Glicose: 70-110.

um defeito intrínseco ocasiona a ativação de um fator de crescimento celular ou a inativação de um fator inibidor de proliferação celular, levando ao aparecimento de um adenoma funcionante autônomo (3). Alguns tumores hipofisários secretores de GH contêm mutações somáticas (mutação Gsp) que mimetizam o estímulo do GHRH, mantendo os níveis de AMPc constantemente elevados dentro das células produtoras de GH (3).

O estudo imunohistoquímico destes tumores revela grânulos secretores de GH isolados ou em associação com células produtoras de outros hormônios, sendo o mais freqüente destes a prolactina (4).

Devido à evolução insidiosa da doença, o diagnóstico pode ser retardado em 10 a 15 anos, com o aparecimento de queixas inespecíficas e fazendo com que o paciente procure diferentes especialistas até se estabelecer o diagnóstico, quase sempre suspeitado quando as alterações fenotípicas características estão evidentes (1,4). Alguns pacientes jovens, no entanto, podem apresentar um crescimento tumoral rápido, com valores de GH bastante elevados, e, logo no início da doença, apresentarem manifestações neurológicas devido ao efeito massa do tumor causado pela expansão supra selar do mesmo (3).

A incidência anual da acromegalia é de 3 a 4 casos novos por milhão e uma prevalência anual de 50-70 casos por milhão. Está associada a um aumento na mortalidade de cerca de 2 a 3 vezes em relação à população geral, tendo como principais causas de morte: cardiovasculares (38-62%), respiratórias (0-25%) e neoplásicas (9-25%) (3-5). Acomete mais o sexo feminino, entre a 3ª e 4ª décadas de vida (4).

**Tabela 5.** Dosagens hormonais basais no pós operatório.

GH (ng/ml)	PRL (ng/ml)	LH (UI/ml)	FSH (UI/ml)	TSH (mUI/ml)
0,55	13,1	21,4	9,3	1,0

VR: GH: 0-7; PRL: 1,3-25; LH: 0,4-15,6; FSH: 1,8-11,7; TSH: 0,6-6,2.

Semelhante ao ritmo fisiológico, a secreção do GH pelos adenomas ocorre de maneira pulsátil, porém a sua freqüência e amplitude encontram-se aumentadas. No entanto, alguns pacientes podem apresentar valores laboratoriais limítrofes ou mesmo dentro da normalidade, o que dificulta ainda mais o diagnóstico (6,7). Tais casos são relativamente raros, representando cerca de 3,7% dos casos na maioria dos estudos (7,8). Assim sendo, uma única dosagem do GH basal não constitui um marcador confiável para o diagnóstico ou exclusão da acromegalia; testes dinâmicos que avaliam a regulação do GH devem sempre ser realizados para confirmação diagnóstica (3,9-11).

A paciente acromegálica, neste caso, apresentava níveis séricos basais de GH menor do que 5ng/ml, o que é considerado dentro da faixa da normalidade (6) e tomografia computadorizada de sela túrcica normal. Em muitos centros especializados a investigação terminaria neste estágio. Entretanto, existe um número crescente de estudos indicando que a acromegalia ativa pode estar associada a níveis séricos de GH aparentemente baixos, e tais casos devem ser distinguidos através de testes dinâmicos de regulação do GH (7,8). O diagnóstico da paciente em questão só foi estabelecido através da realização dos testes dinâmicos que evidenciaram hipersecreção de GH e confirmado pela ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica, que evidenciou imagem compatível com microadenoma hipofisário. A RNM parece constituir o exame de imagem de escolha nestes pacientes. Raramente uma massa hipofisária não é detectada por este método e, nestes casos, deve-se considerar a presença de um tumor ectópico secretante de GH ou de GHRH (3).

**Tabela 6.** Dosagem de GH após 100g de dextrosol (TOTG) no pós operatório.

TEMPO	GH (ng/ml)	Glicose (mg/dl)
Basal	1,1	96
60'	1,8	119
120'	1,4	98

VR: GH:0-7; Glicose: 70-110.

Dentre os testes dinâmicos utilizados, a dosagem do GH após administração via oral de 100g de dextrosol, parece ser o *gold standard*. Em todos os indivíduos normais ocorre supressão dos níveis de GH para valores abaixo de 2ng/ml (7). Esse fenômeno não acontece nos pacientes com acromegalia em atividade; ao contrário, pode haver um aumento paradoxal do GH, conforme ocorreu com a paciente em questão (12,13).

Os valores de GH ao longo das 24 horas variam entre altos picos e valores muito baixos em indivíduos normais, sendo freqüente a presença dos picos noturnos. Nos pacientes acromegálicos as dosagens do GH permanecem relativamente inalteradas, com valores geralmente acima dos normais e sem ritmo circadiano (14). Além disso, são também observados picos esporádicos deste hormônio, sobretudo imediatamente após as refeições (7,11). Observações clínicas mostram que a média dos valores de GH nas 24 horas em indivíduos normais encontra-se abaixo de 2ng/ml, enquanto valores acima de 10ng/ml constituem critério diagnóstico para acromegalia. Valores intermediários podem ser encontrados em outras patologias além da hipersecreção do GH, como tumores carcinóides e diabetes mellitus, entre outras (15).

O teste de estímulo do GH com TRH e com GnRH que apresenta elevação nos valores de GH de, pelo menos, 100% em relação ao basal é considerado inadequadamente elevado. Elevação dos valores de GH pós TRH já foi evidenciada em outras situações, como na insuficiência renal, na doença hepática crônica, na anorexia nervosa, no hipotireoidismo, na depressão e no diabetes mellitus não insulino dependente (16). Outros estudos demonstraram resultados variáveis neste teste, sendo, por esse motivo, considerado inconsistente para o diagnóstico da acromegalia (9,16-18).

Nos pacientes acromegálicos com níveis séricos elevados de GH basal, ocorre uma diminuição paradoxal dos valores de GH após estímulo com L-dopa. Todavia, pacientes acromegálicos com valores de GH basais normais demonstram um aumento dos valores de GH após o estímulo, semelhante ao encontrado nos pacientes normais (19).

O GH estimula a síntese e a secreção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) em diversos sítios do organismo, principalmente no fígado. A depuração de IGF-I na circulação demora algumas horas e este peptídeo se liga predominantemente a proteínas (3). Assim sendo, níveis séricos de IGF-I variam pouco nas 24 horas, refletindo de modo fiel a magnitude da secreção de GH (12). Parece haver uma diferença significativa entre os seus valores nos pacientes normais e naqueles com acromegalia, e, tam-

bém, nos pacientes acromegálicos que apresentam valores basais de GH dentro dos limites da normalidade. No entanto, os níveis de IGF-I são influenciados por vários fatores tais como o estado nutricional, possibilitando resultados falso positivos e falso negativos (6). Valores elevados de IGF-I são encontrados na puberdade e na gravidez, e nestas situações as dosagens deste peptídeo devem ser interpretadas com cautela (20).

Na acromegalia, os níveis séricos de IGF-I estão invariavelmente elevados e o grau de elevação se correlaciona com as manifestações de hipersomatotropismo. O IGF-I pode permanecer elevado por muitos meses após o GH ter se normalizado após o tratamento, embora o mais comum seja acompanhar a queda dos níveis de GH (21).

A dosagem da IGFBP<sub>3</sub> sérica parece constituir outro método diagnóstico potencialmente útil para a acromegalia. Esta glicoproteína GH dependente se liga às IGF-I e IGF-II circulantes sendo um marcador sensível para a hipersecreção do GH, mesmo em pacientes nos quais o GH encontra-se suprimido para valores abaixo de 2ng/ml após a administração oral de glicose (3).

A razão para a presença de níveis séricos basais de GH dentro dos limites da normalidade em vigência de acromegalia em atividade ainda é motivo de investigação e dúvidas. Mashiter e cols., após estudarem um paciente com grande tumor hipofisário e severo quadro clínico de acromegalia, mas com valores de GH sérico relativamente baixos, sugeriram algumas possibilidades que justificassem tal baixo nível de secreção: 1) alteração na estrutura molecular do GH, com atividade biológica aumentada ou com baixa atividade na dosagem pelo imunoensaio; 2) presença de proteases lisossomais intrapituitárias capazes de degradar grânulos hormonais (inclusive GH), causando baixo conteúdo hormonal, uma vez que a atividade do marcador lisossomal N-acetil—glucosaminidase estava significativamente aumentada neste paciente (22,23).

Campino e cols. isolaram dois tipos de anticorpos da classe IgG contra o receptor do GH em pacientes acromegálicos. Uma destas imunoglobulinas interfere com a dosagem de GH sérico feita por radioimunoensaio (hGH RIE), superestimando os níveis séricos deste hormônio. Tal fato pode explicar a persistência de GH sérico elevado em pacientes acromegálicos submetidos com sucesso a cirurgia transesfenoidal e/ou radioterapia. A outra imunoglobulina detectada parece não interagir com o hGH RIE e, se biologicamente ativa, pode ter participação na gênese dos raros casos de acromegalia nos quais os valores séricos de GH imunorreativo encontram-se dentro dos limites da normalidade (24).

Deve-se também lembrar a existência do acromegaloidismo, que são aqueles pacientes que apresentam manifestações clínicas típicas de acromegalia mas nos quais não se consegue demonstrar a presença de tumor hipofisário ou mesmo extrahipofisário produtor de GH. Nestes pacientes, os níveis de GH e de IGF-I são normais e a resposta aos testes de estímulo são normais (21).

## CONCLUSÃO

Frente às evidências apresentadas, torna-se fundamental a realização de testes dinâmicos de avaliação da regulação do GH em todo paciente com forte suspeita clínica de acromegalia, mesmo que os exames iniciais não tenham evidenciado hipersecreção de GH. O teste oral de tolerância à glicose parece ser o mais indicado para o diagnóstico, devido à sua facilidade de realização, baixo custo e ausência de risco para o paciente, ainda que a dosagem do IGF-1 e IGFBP<sub>3</sub> apresente algum benefício durante a investigação (15). Os demais testes dinâmicos devem ser realizados sempre que necessário e em ambiente hospitalar. A RNM constitui o método de imagem de escolha nestes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Wajchenberg BL. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. Roca:São Paulo. 1992.
2. Consensus Statement: Benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. **Am J Med** 1994;97:68-73.
3. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3395-401.
4. Rodrigues FF, Violante AHD, Kallas JL, Vaisman M. Acromegalia: aspectos diagnósticos e terapêuticos - análise de 18 casos. **Arq Neuropsiquiatr** 1997;55:85-90.
5. Bates AS, Hoff WV, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. **Quarterly J Med** 1993;86:293-9.
6. Brockmeier SJ, Buchfelder M, Adams EF, Schot W, Fahlbusch R. Acromegaly with normal serum growth hormone levels - clinical features, diagnosis and results of transfenoidal microsurgery. **Horm Metab Res** 1992;24:392-6.
7. Mims RB, Bethune JE. Acromegaly with normal fasting growth hormone concentrations but abnormal growth hormone regulation. **Ann Int Med** 1974;81:781-4.
8. Feingold KR, Goldfine ID, Weinstein PR. Acromegaly with normal growth hormone levels and pituitary histology. **J Neurosurg** 1979;50:503-7.
9. Shibasaki T, Hotta M, Masuda A, Imaki T, Obara N, Hisuka N, et al. Studies on the response of growth hormone (GH)-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, and somatostatin in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:167-74.
10. Hanew K, Kokubun M, Sasaki A, Mouri T, Yoshinaga K. The spectrum of pituitary growth hormone responses to pharmacological stimuli in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:292-7.
11. Cryer PE, Daughaday WH. Regulation of growth hormone secretion in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1969;29:386-94.
12. Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, Koshiyama H, Ishikawa Y, Assadian H, et al. Growth hormone response to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:771-7.
13. Beck P, Parker ML, Daughaday WH. Paradoxical hypersecretion of growth hormone in response to glucose. **J Clin Endocrinol Metab** 1966;26:463-9.
14. Carlson HE, Gillin C, Gorden P, Snyder F. Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1972;34:1102-8.
15. Daughaday WH, Starkey RH, Saltman S, Gavin JR, Mills-Dunlap B, Heath-Monnig E. Characterization of serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I in active acromegaly with minimal elevation of serum GH. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:617-23.
16. Hulting AL, Theodorsson E, Werner S. Thyrotropin-releasing hormone increases serum levels of growth hormone-releasing hormone and growth hormone in patients with acromegaly. **J Intern Med** 1992;232:229-35.
17. Ishibashi M, Yamaji T. Effect of thyrotropin-releasing hormone and bromocriptine on growth hormone and prolactin secretion in perfused pituitary adenoma tissues of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1978;47:1251-6.
18. Gelato MC, Merriam GR, Vance ML, Goldman JA, Webb C, Evans WS et al. Effects of growth hormone-releasing factor on growth hormone secretion in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:251-7.
19. Tolis G, Kovacs L, Friesen H, Martin JB. Dynamic evaluation of growth hormone (GH) and prolactin (hPRL) secretion in active acromegaly with high and low GH output. **Acta Endocrinol** 1974;78:2.
20. Gadelha M. Adenohipófise. In: Vaisman M, ed. **Endocrinologia Clínica**. Editora Cultura Médica:Rio de Janeiro;1998:7-54.
21. Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, ed. **The Pituitary**. Blackwell Science:Cambridge;1995:413-42.
22. Mashinter K, De Marco L, Noorden SV, Adams E, Loizou M, Joplin GF, et al. Inappropriately low serum GH in acromegalic: lysosomal involvement in intracellular hormone degradation. **Metabolism** 1982;31:931-6.

23. Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:69-73.
24. Campino C, Szecowka J, Lopez JM, Mulchahey J, Serón-Ferré. Growth hormone (GH) receptor antibodies with GH-like activity occur spontaneously in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:751-6.

**Endereço para correspondência:**

Mônica Peres da Costa  
Praia de Icarai nº 45 / 501  
24.230-000 Niterói, RJ  
Fax: (0XX21) 719-7897  
e.mail: [monicapcosta@hotmail.com](mailto:monicapcosta@hotmail.com)