

ADENOMAS PRODUTORES DE GH

Análise de 20 casos

Oswaldo Inácio de Tella Jr¹, Marco Antonio Herculano², Rosana Delcello³, Paulo Henrique Aguiar⁴

RESUMO - Os adenomas produtores de GH podem ser mono, bi ou pluri-hormonais. A associação mais frequente do GH é com a sub unidade alfa ou com a prolactina. Apresentam-se com as alterações clássicas de acromegalia, mas quando produzem mais que um hormônio podem apresentar sintomas visuais. Os mono-hormonais são geralmente microadenomas e os outros dois grupos tendem a ser macroadenomas. Analisamos nossa experiência com 20 casos deste tipo de adenomas e mostramos o resultado cirúrgico, que foi bastante satisfatório para o grupo mono-hormonal. A radioterapia deve ser considerada quando a ressecção não foi total.

PALAVRAS-CHAVE: GH, adenomas, acromegalia, transeptoefenoidal.

Growth pituitary adenomas: evaluation of 20 patients with surgical treatment

ABSTRACT - The growth hormone secreting pituitary adenomas can be mono, bi or pluri-hormonals. The most frequent association of GH is with the sub unit alpha or with the prolactin. This type of adenoma comes with the classic alterations of acromegaly, but when they produce more than one hormone, visual symptoms can be present. The adenoma producing just GH hormone is generally microadenoma and the other two groups tend to be macroadenoma. We analyze 20 cases of these adenomas and we have found quite satisfactory surgical result for the mono-hormonal type group. Radiotherapy should be considered in cases of partial resection.

KEY WORDS: GH, adenomas, acromegaly, transsphenoidal.

A secreção do hormônio de crescimento (GH) é mediada pelo hipotálamo pela liberação do fator liberador de GH (GHRH), e atua promovendo glicólise, gluconeogênese e produz somatomedina C (IGF1 - fator de crescimento semelhante a insulina 1). O IGF1 estimula o aparecimento de somatostatina que atua inibindo a produção de GH. O nível basal de GH é maior pela manhã, mas a maioria das dosagens deve ser menor que 5 ng/mL no sexo masculino e 10 ng/mL no feminino. A hipoglicemia aumenta o GH. De acordo com Scheithauer¹, as células produtoras de GH representam 50% das células hipofisárias, localizando-se principalmente nas asas laterais da glândula. Nabarro² descreve as complicações relacionadas com o acromegálico. Estes pacientes tendem a apresentar hipertrofia cardíaca, aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência periférica e in-

suficiência cardíaca congestiva, associada ou não com hipertensão arterial e arritmias, alterações estas relacionadas pela ação direta do GH na musculatura cardíaca, sendo a arritmia cardíaca a principal causa de óbito nestes pacientes. Esta patologia associa-se também a doenças do trato respiratório, pela presença de pólipos nasais, alterações laringeas que levam à alteração da voz, macroglossia e hipertrofia da epiglote³. As alterações ósseas mais observadas são o aumento da mandíbula, que leva a piora da dentição, deformidades da coluna vertebral e alargamento dos seios nasais, levando principalmente proeminência frontal². As manifestações dermatológicas incluem aumento do tecido subcutâneo com crescimento das mãos e pés, hiperidrose, acentuação das dobras de pele, manchas hiperpigmentadas e acantose *nigricans*^{4,5}. *Diabetes mellitus* ocorre em

Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo SP, Brasil: ¹Professor Adjunto Livre Docente da Disciplina de Neurocirurgia da UNIFESP; ²Professor Assistente da Disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Jundiaí; ³Professora Assistente da Disciplina de Anatomia Patológica da UNIFESP; ⁴Professor Assistente da Disciplina de Neurocirurgia da Universidade de São Paulo.

Recebido 12 Março 2001, recebido na forma final 5 Setembro 2001. Aceito 24 Setembro 2001.

Dr. Oswaldo Inácio de Tella Jr. - Disciplina de Neurocirurgia, UNIFESP - Rua Napoleão de Barros 626 - 04024-002 São Paulo SP - Brasil. FAX: 011 5573 6920. E-mail: detella.ncir@epm.br

15 a 25% dos casos, embora o teste de tolerância à glicose esteja alterado em 60% dos pacientes, e está diretamente relacionado com o nível de GH⁶. Alguns sinais de hiperprolactinemia podem estar presentes, como amenorréia, galactorrêia e impotência, fato este atribuído a presença de tumor misto ou pela compressão da haste hipofisária pelo tumor⁷.

A produção ectópica de GH é rara, tendo sido descrita em tumores do pulmão, mama, pâncreas e do trato gastrointestinal⁸. Alteração do GHRH por tumores hipotalâmicos causando acromegalia foi descrita por Asa et al.⁹ Em 15% dos casos este tumor está associado à produção de prolactina (PRL), originando-se o tumor de uma célula com capacidade de produzir os dois hormônios, ou de duas linhagens celulares (adenomas mamossomatotróficos) ou iniciam-se por uma célula primitiva acidófila. Em 5% dos casos ele é pluri-hormonal, tende a crescer lentamente, mas 80% são macroadenomas quando se faz o diagnóstico e metade deles invasivos¹⁰.

O diagnóstico é feito pela dosagem do GH e da IGF1, associado com testes para avaliação dos outros hormônios. A tomografia computadorizada de crânio (TC) e o exame de ressonância magnética (RM), da região da sela turca, delimitam a massa tumoral e mostram suas relações com as estruturas vizinhas. Os adenomas produtores de GH representam 10% dos tumores hipofisários e quando esparsamente granulados à microscopia eletrônica costumam ser mais invasivos¹¹.

O interesse em relacionar e analisar os adenomas produtores de GH associado a outros hormônios foi motivo do presente estudo.

MÉTODO

Foram estudados 20 pacientes operados no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, Hospital São Paulo e Hospital Samaritano, no período de 1990 a 2000. Do ponto de vista clínico, foram analisados idade, sexo, alteração de campo visual, acuidade visual, exame de fundo de olho e alterações endócrinas. A avaliação endócrina foi realizada pelo endocrinologista que nos encaminhou o paciente, com a dosagem do GH variando de 14,6 a 39,4 ng/mL.

Todos os pacientes foram submetidos a TC e ou RM da região da sela turca e classificados de acordo com a escala de Hardy-Vezina e Wilson¹³, que adotamos²².

Os pacientes foram operados pela via transepto-esfenoidal, no início por incisão sublabial e, a partir de 1997, por via transnasal com auxílio de endoscopia. O acesso transcraniano foi órbito-pterional ou subfrontal. O resultado foi considerado satisfatório quando o paciente referiu melhora do quadro clínico, principalmente das artralgias, e a dosagem do GH e somatomedina C decresceram significativamente no pós-operatório. A radioterapia foi indicada quando o GH ficou acima de 10 ng/mL.

Para o estudo imuno-histoquímico utilizamos o método da avidina-biotina-peroxidase¹⁴, sendo pesquisados os seguintes hormônios: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FHS e sub-unidade alfa nos cortes de parafina de quatro micras. Como controle positivo foram usadas adenohipófises de cadáveres.

Para análise de nossos resultados os pacientes foram divididos em três grupos: mono-hormonais (GH), dez; bi-hormonais, sete; e pluri-hormonais, três casos.

RESULTADOS

Em nosso estudo não houve predomínio quanto ao sexo (12M:8F). A faixa etária mais acometida foi a quarta e quinta décadas de vida para os três grupos (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
21 – 30	-	1	-
31 – 40	5	2	-
41 – 50	4	3	2
51 – 60	1	1	1
Total	10	7	3

Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com o sexo.

Sexo	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Masculino	6	5	1
Feminino	4	2	2
Total	10	7	3

Do ponto de vista neuro-oftalmológico, as únicas alterações foram do campo visual, observando-se hemianopsia bitemporal em seis pacientes (Tabela 3), apenas dois com adenomas mono-hormonais

Do ponto de vista endócrino, os achados foram as alterações clínicas típicas de acromegalia nos dez adenomas produtores de GH, nos três GH-subunidade alfa e em dois pluri-hormonais (GH-subunidade alfa-FSH e GH-ACTH-FSH). A presença de amenorréia, galactorréia, impotência e perda da libido foram observadas nos quatro pacientes com adenomas produtores de GH-PRL e galactorréia associada a sinais de acromegalia em um caso de adenoma produtor de GH-subunidade alfa-PRL (Tabela 4).

Do ponto de vista radiológico, os achados estão descritos nas Tabelas 5 e 6, notando-se predomínio de adenomas circunscritos para os mono-hormonais e estadio A. É interessante notar que os adenomas bi-hormonais se apresentaram mais invasivos e em estádios mais avançados.

A abordagem cirúrgica transeptoefenoidal foi usada em 15 casos, sendo necessária em um paciente a abordagem transcraniana e em quatro um acesso combinado. A ressecção foi considerada total em 11, subtotal em quatro e parcial em cinco (Tabelas 7 e 8).

As complicações cirúrgicas foram hemorragia no leito tumoral em dois casos e fístula liquórica em um paciente.

Tabela 3 . Distribuição da casuística de acordo com a alteração visual.

Alteração visual	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Amaurose unilateral	-	-	-
Hemianopsia bitemporal	2	2	2
Quadrantanopsia	-	-	-
Total	2	2	2

Tabela 4 . Distribuição da casuística de acordo com a alteração endócrina.

Alteração endócrina	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Acromegalia	10	3	2
Amenorréia e galactorréia	-	3	-
Galactorréia	-	-	-
Galactorréia e acromegalia	-	-	1
Impotência e perda da libido	-	1	-
Total	10	7	3

Tabela 5 . Distribuição da casuística de acordo com o Grau de Hardy.

Grau de Hardy	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
1	1	0	-
2	8	4	3
3	-	1	-
4	1	2	-
Total	10	7	3

Tabela 6. Distribuição da casuística de acordo com o estadio.

Estádio	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
0	1	-	-
A	7	1	1
B	-	3	1
C	1	1	1
D	1	-	-
E		2	-
Total	10	7	3

Tabela 7. Distribuição da casuística de acordo com a abordagem cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Transcraniana	1	-	-
Transepto-esfenoidal	8	5	2
Ambas	1	2	1
Total	10	7	3

Tabela 8. Distribuição da casuística de acordo com a ressecção cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma		
	GH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Total	8	2	1
Subtotal	1	1	2
Parcial	1	4	-
Total	10	7	3

DISCUSSÃO

A acromegalia é patologia associada com morbidade e mortalidade. Como revisto anteriormente, o hormônio do crescimento exerce sua ação através da somatomedina C, produzida no fígado e que atua em diversos órgãos, salientando-se o sistema cardiovascular e músculo-esquelético bem como outros órgãos endócrinos, principalmente o pâncreas. Em nossos casos, observamos a associação da acromegalia com hipertensão arterial, moderada ou severa, e diabetes *melittus* em graus variados. É importante ressaltar que devido a macroglossia, esses pacientes são difíceis de ser entubados, necessitando em quase todos os casos de auxílio do fibroscópio, fato este também relatado por Laws¹⁵.

O tratamento é cirúrgico, embora análogos da somatostatina, SMS 201-995 e a bromoergocriptina, tenham sido utilizados em alguns casos¹⁶. Landolt et al.¹⁷ preconizam o uso da radiocirurgia estereotáxica ao invés da radioterapia fracionada para os casos de recidiva em que não haja sucesso na re-ope-

ção, embora o seguimento de seus pacientes seja no máximo de dois anos, ressaltando também que o uso de análogos da somatostatina não tem ação curativa e apenas reduzem o nível de GH durante o seu uso.

Em relação aos nossos casos de adenomas produtores de GH, os tumores foram menores e menos invasivos, permitindo ressecção tumoral total com preservação da hipófise normal na maioria dos casos (Fig 1). No grupo dos bi e pluri-hormonais, os tumores foram maiores e mais invasivos, principalmente quando existe associação do GH com a subunidade alfa, sendo a ressecção parcial ou subtotal.

Laws¹⁸ chama atenção para o fato que uma dosagem de GH inferior a 40 ng/ml é sinal de resultado cirúrgico melhor e que a dosagem deste hormônio no pós-operatório imediato, abaixo de 5 ou 10 ng/ml, é bastante promissora, com pequena taxa de recorrência. Este fato foi por nós também observado e em três casos de adenomas mono-hormonais, por apresentarem dosagem de GH superior a 10 ng/ml, foram encaminhados à radioterapia.

Wilson¹³ apresenta a sua experiência com 214 pacientes acromegálicos tratados num período de 14 anos, conseguindo níveis inferiores a 5 ng/ml de GH, no pós-operatório imediato em 54% de seus casos e GH abaixo de 10 ng/ml em acima de 70%; dos 174 pacientes que foram revistos tardiamente, com uma média de seguimento de 76 meses, estas percentagens elevaram-se para 79,4% e 92,7%, respectivamente. Tal fato corrobora nossa atitude, de certo modo, expectante para indicarmos radioterapia quando acreditamos que o procedimento cirúrgico foi satisfatório. Também não temos utilizado a bromoergocriptina nestes tumores mono-hormonais. Não temos experiência com a somatostatina.

Em relação aos tumores maiores, achamos conveniente a radioterapia e a reposição hormonal necessária. Como exemplo, citamos um caso que foi operado e reoperado na mesma internação seguindo-se a técnica proposta por Saito et al.¹⁹ Embora tenhamos ressecado uma quantidade satisfatória de tecido tumoral, também no segundo procedimento, o controle tomográfico não foi o esperado, ressaltando-se o fato de ter sido realizado no pós-operatório imediato e após dois meses.

A consistência do tumor produtor de GH é diferente dos demais por ser um pouco mais endurecido e ter coloração mais amarelada. Quando o tumor é produtor de vários hormônios este fator de distinção desaparece. É importante enfatizar a necessidade de espéculos nasais mais longos para estes casos que também sangram mais que o normal, independentemente de ser a abordagem por via transnasal ou sublabial.

Nyquist, Laws e Elliot²⁰ relatam sua experiência com pacientes acromegálicos, que apresentavam quadro clínico associado de hiperprolactinemia, concluindo que este tumor é mais frequente no sexo feminino, reage melhor ao tratamento clínico com bromoergocriptina, tende a ser macroadenoma e o nível de GH, no pós-operatório, costuma ser mais elevado em relação aos pacientes com tumores monossecretantes. Este fato foi por nós observado em quatro pacientes e a dosagem de GH permaneceu um pouco acima do normal em um paciente, com acentuada melhora clínica e normalização da prolactina. Freda, Wardlaw e Post²¹, estudando 115 pacientes com acromegalia, seguidos por 15 anos, relatam a importância da dosagem de IGF-1 e do teste de supressão do GH com glicose no pós-operatório imediato, como sendo os achados bioquímicos mais

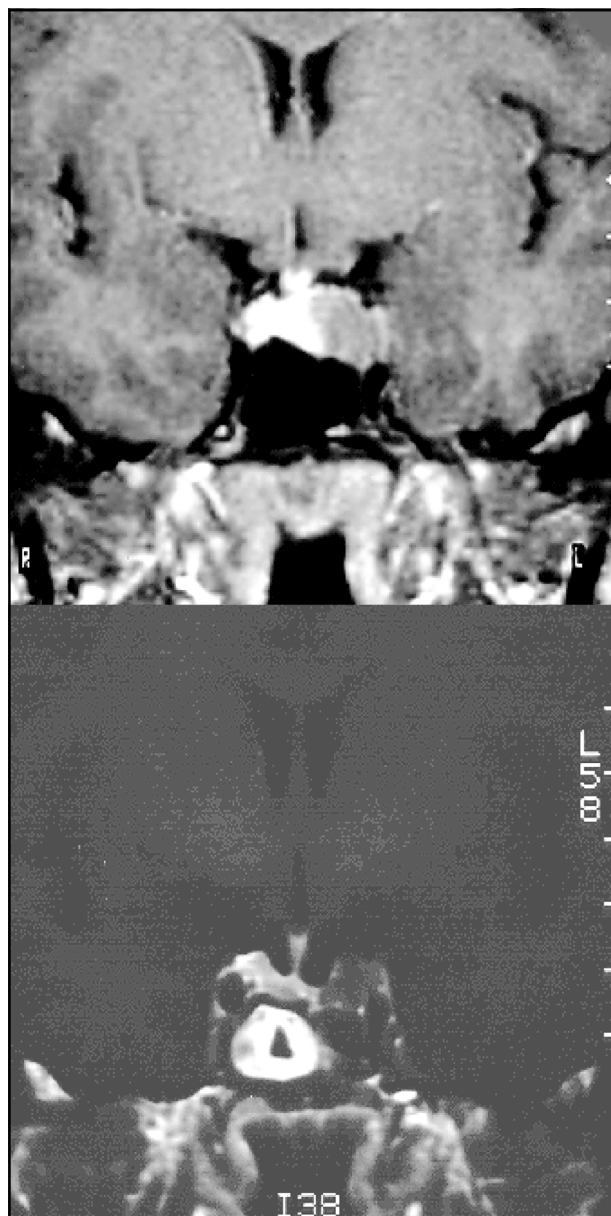


Fig 1. Adenoma produtor de GH, RM cortes coronais, pré e pós-operatório.

importantes como critérios para cura, com resultados satisfatórios para 88% e 53% dos micro e macroadenomas respectivamente, indicando radioterapia em 32 pacientes. A radioterapia convencional foi indicada em três de nossos pacientes.

CONCLUSÃO

Os adenomas produtores de GH apresentam resultado cirúrgico bastante satisfatório, sendo possível ressecção total do tumor na maioria dos casos.

Em relação aos adenomas produtores de GH associados a outros hormônios, o resultado cirúrgico é menos satisfatório por tratar-se de tumores maiores e mais invasivos.

REFERÊNCIAS

1. Scheithauer BW. The pituitary and sellar region. In Sternberg SS (ed). *Diagnostic surgical pathology*. New York: Raven Press, 1994:493-522.
2. Nabarro JDN. Acromegaly. *J Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.
3. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality of acromegaly. *Q J Med* 1970;39:1-16.
4. Brown LJ, Winkelmann RK, Randall RV. Acanthosis nigricans and pituitary tumors. *JAMA* 1966;198:151-155.
5. Hofeldt F, Levin S, Schneider V, Becker N, Forsham P. Clinical features of acromegaly and response to cryohypophysectomy. *Rocky Mtn Med J* 1973;70:21-24.
6. Kanis JA, Gillingham FJ, Harris P, et al. Clinical and laboratory study of acromegaly: assessment before and one year after treatment. *Q J Med* 1974;171:409-431.
7. Czepielewski, MA. *Acromegalia: aspectos clínicos e fisiopatológicos*. Tese, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1986.
8. Melmed S, Braunstein GD, Horvarth E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev* 1983;4:271-290.
9. Asa AL, Scheithauer BW, Bilbao JM, et al. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:796-803.
10. Dananberg J, Dalkin AC. Medical treatment of pituitary adenomas. In Lloyd RV (ed). *Surgical pathology of the pituitary gland*. Philadelphia: Saunders, 1993:211-234.
11. Pernicone PJ, Scheithauer BW. Invasive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. In Lloyd RV (ed). *Surgical pathology of the pituitary gland*. Philadelphia: Saunders, 1993:121-136.
12. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Green JR (eds). *Advances in neurology*. New York: Raven Press, 1976:261-274.
13. Wilson CB. Role of surgery in the management of pituitary tumors. In Rosenblum ML (ed). *Neurosurgery clinics of North America*. Philadelphia: Saunders 1990:139-160.
14. Hsu DW, Raine J, Fanger H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol* 1981;75:734-738.
15. Laws ER. Pituitary tumors therapeutic considerations: surgical. In Barrow DL, Selman W (eds). *Concepts in neurosurgery: neuroendocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:395-400.
16. Ho KY, Weissberger AJ, Marbach P, Lazarus L. Therapeutic efficacy of the somatostatin analog SMS 201-995 (octreotide) in acromegaly. *Ann Intern Med* 1990;112:173-191.
17. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;88:1002-1008.
18. Laws ER. Pituitary tumors therapeutic considerations: surgical. In Barrow DL, Selman W (eds). *Concepts in neurosurgery: neuroendocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:395-400.
19. Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, Sugita K. The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 1995;36:668-676.
20. Nyquist P, Laws ER Jr, Elliot E. Novel features of tumors that secrete both growth hormone and prolactin in acromegaly. *Neurosurgery* 1994; 35:179-184.
21. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998;89:353-358.
22. Tella OI Jr, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Prolactinomas: aspectos neurocirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatria* 2002;60:106-112.