

O Laboratório no Diagnóstico e Seguimento da Acromegalia

César Luiz Boguszewski

RESUMO

Acromegalia é uma síndrome clínica característica, que na maior parte das vezes resulta de um macroadenoma hipofisário produtor de hormônio de crescimento (GH, *growth hormone*). A hipersecreção tumoral crônica de GH provoca deformidades esqueléticas, distúrbios metabólicos, complicações em vários órgãos e sistemas, e acaba reduzindo a expectativa de vida do paciente. O diagnóstico presuntivo baseia-se nos achados clínicos característicos da doença, com a confirmação vindo através de exames laboratoriais e da avaliação radiológica. Do ponto de vista laboratorial, a abordagem diagnóstica inclui dosagens basais e testes endócrinos que comprovem o excesso de GH, através de dosagens diretas do GH e/ou de fatores circulantes GH-dependentes, cujo melhor exemplo é o fator de crescimento insulina-símile-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*). A adenomectomia transesfenoidal permanece como o tratamento inicial de escolha na acromegalia, mas infelizmente a cura cirúrgica ocorre em menos da metade dos pacientes portadores de macroadenomas. Conseqüentemente, os exames laboratoriais têm um papel muito importante no seguimento dos pacientes após a cirurgia, para definir os critérios de cura e monitorar a atividade da doença durante tratamento complementar com radioterapia ou medicamentos. Neste artigo, revisaremos os exames laboratoriais mais freqüentemente utilizados no diagnóstico da acromegalia e alguns métodos experimentais que vêm sendo testados na sua abordagem. Na parte final, apresentaremos as principais recomendações de dois *workshops* internacionais realizados nos últimos anos com o objetivo de padronizar a avaliação diagnóstica e a conduta terapêutica na acromegalia. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1:34-44)

*Serviço de Endocrinologia e Metabologia,
Hospital de Clínicas da Universidade
Federal do Paraná (SEMPR), PR.*

Descritores: Hormônio de crescimento; Acromegalia; IGF-1.

ABSTRACT

The Laboratory in the Diagnosis and Follow-up of Acromegaly.

Acromegaly is a characteristic clinical syndrome caused in most cases by a GH-producing pituitary macroadenoma. Tumoral GH hypersecretion results in skeletal changes, metabolic abnormalities, multi-systemic complications and a significant increase in the overall mortality. The diagnosis is suspected on clinical grounds, and it is normally confirmed by biochemical and radiological examinations. From the biochemical standpoint, the diagnostic approach for demonstration of GH excess involves either basal hormone measurements, mainly GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and endocrine tests, such as the oral glucose load. Transphenoidal adenomectomy remains the primary therapy of choice for most patients but, unfortunately, post-surgical remission is observed in less than half of the patients with macroadenomas. Consequently, hormone measurements have an important role in the follow-up of acromegalic patients, not only to define criteria for remission ("cure"), both also to evaluate the outcome of other therapeutic approaches such as radiotherapy and medical treatment. In this article, the most common biochemical measurements used in the management of acromegaly and some novel experimental assays are reviewed. In addi-

*Recebido em 20/10/01
Aceito em 12/11/01*

tion, a summary of a recently published consensus statement with guidelines for the diagnosis and therapeutic approach of acromegaly is presented. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1:34-44)

Keywords: Growth hormone; Acromegaly; IGF-1.

ACROMEGALIA É UMA DOENÇA CRÔNICA de evolução insidiosa e debilitante, que atinge igualmente homens e mulheres em todas as faixas etárias, com uma incidência estimada de 3-4 casos novos/milhão e uma prevalência estimada de 40-70 casos/milhão (1-3). Baseando-se nestes dados, entre 500 a 700 novos casos de acromegalia seriam diagnosticados anualmente no Brasil. Na quase totalidade dos pacientes, a doença resulta da produção excessiva de hormônio de crescimento (GH, *growth hormone*) por um adenoma hipofisário, que por ocasião do diagnóstico é maior que 10mm (macroadenoma) em 70-80% dos casos (4,5). Muito raramente, a acromegalia é causada por uma produção excessiva do hormônio liberador do GH (GHRH, *GH-releasing hormone*) por tumores hipotalâmicos ou ectópicos, estes últimos sendo representados na maior parte das vezes por carcinóides brônquicos, gastrointestinais ou pancreáticos (6). Quando a hipersecreção de GH provocada por um tumor se inicia antes do fechamento das placas de crescimento, a doença recebe o nome de gigantismo.

O diagnóstico da acromegalia é usualmente tardio, em média com 9 anos de evolução do tumor, numa fase em que os pacientes já apresentam características clínicas irreversíveis provocadas pelo excesso de GH (5). A progressão insidiosa da doença faz com que ela muitas vezes passe despercebida pelo próprio paciente e seus familiares, não sendo assim surpreendente que numa revisão de 310 casos, 40% deles tenham tido seu diagnóstico feito ao acaso durante uma consulta médica, odontológica ou após realização de um exame radiológico (5).

O diagnóstico laboratorial da acromegalia visa a confirmar a produção excessiva de GH, quer por medidas diretas de seus níveis sanguíneos, quer pela dosagem de fatores circulantes GH-dependentes, em especial pela mensuração dos níveis do fator de crescimento insulina-símile-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), também conhecido como somatomedina C. As dosagens hormonais têm também um papel muito importante no seguimento dos pacientes, permitindo avaliar o resultado das diferentes modalidades terapêuticas empregadas na acromegalia. Neste artigo, revisaremos os principais exames laboratoriais usados no diagnóstico e seguimento da acromegalia, apresentaremos algumas abordagens laboratoriais experimentais e, ao final, mostraremos em

destaque os critérios consensuais recentemente estabelecidos em dois *workshops* internacionais realizados com o objetivo de padronizar a abordagem diagnóstica e terapêutica do paciente com acromegalia.

DOSAGENS DO GH

GH basal

O GH é secretado de maneira pulsátil pela hipófise, com grandes flutuações em suas concentrações séricas ao longo do dia. Grande parte dos ensaios usados clinicamente para dosagem de GH considera 5µg/L (equivalente a 5ng/mL; multiplicar por 2,6 ou 3,0 para obter valores aproximados em mU/L) como o limite superior normal dos valores de GH basal, embora este valor varie de acordo com o método empregado. A maior parte dos pacientes com acromegalia ativa apresentam níveis basais de GH >10µg/L, porém não é raro encontrarmos casos em que os níveis de GH estão na faixa considerada "normal" (7). Desta maneira, um valor "alto" de GH basal pode representar um pico hormonal num indivíduo normal, enquanto um "GH normal" pode ser o valor nadir de um paciente com acromegalia. Por estas razões é que dosagens basais de GH são consideradas de valor diagnóstico limitado, não eliminando a necessidade de exames adicionais na abordagem de um caso suspeito de acromegalia (4,7-9).

A dosagem basal de GH tem sido também usada na tentativa de monitorar os resultados dos tratamentos da acromegalia (10-14). Os valores a serem alcançados têm variado ao longo dos anos (13,14), sugerindo-se atualmente que os níveis devam ficar abaixo de 2µg/L, uma vez que há um aumento significativo na morbidade e mortalidade da acromegalia quando os níveis basais e médios de GH permanecem constantemente acima deste valor (10). Entretanto, pelos mesmos motivos já discutidos previamente, a determinação pura e simples dos níveis basais de GH correlaciona-se fracamente com a atividade da doença pós-tratamento, sendo um método de baixa sensibilidade e especificidade e, conseqüentemente, pouco eficaz no seguimento dos pacientes com acromegalia (7,9,10). Na tentativa de eliminar as limitações da dosagem basal de GH, Kaltsas e cols. (10) sugerem que um valor médio de GH <5mU/L (cerca de 2µg/L) obtido de 5 amostras de sangue colhidas ao longo do dia seria um indicador de sucesso terapêutico e da ausência de atividade da doença, superior às determinações do GH basal e IGF-1. Os mesmos autores defendem que o tratamento medicamentoso deva ser instituído em todos os pacientes que, após cirurgia, apresentem valor médio de GH entre 5 e 10mU/L e níveis de IGF-1 entre o valor mediano e o limite superior da faixa de referência, e para

aqueles casos com GH médio $>10\text{mU/L}$, o esquema terapêutico deve ser o mais agressivo possível objetivando reduzir a hipersecreção de GH (10).

Perfil de secreção de GH em 24 horas

A determinação do perfil de secreção espontânea de GH em 24 horas através de amostras de sangue colhidas a intervalos regulares variando entre 5 e 120 min, tem permitido a caracterização da secreção de GH na acromegalia. Quando se coletam amostras de sangue seriadas em indivíduos normais num período de 24 horas, observa-se que 70-80% dos valores de GH são indetectáveis ou $<1\mu\text{g/L}$, ao mesmo tempo que níveis altos como 20-40 $\mu\text{g/L}$ são vistos em algumas amostras, principalmente no período noturno (8,15). Na acromegalia, observa-se um aumento de 10-15 vezes na secreção diária de GH, um número de picos 2-3 vezes maiores e valores de GH sempre detectáveis entre os picos (16,17). Algumas vezes os níveis médios de GH nas 24 horas se sobrepõem aos de indivíduos normais mas, mesmo nestes casos, o padrão de secreção é anormal (17). Por outro lado, certas características observadas em indivíduos normais, como a pulsatilidade, os picos noturnos e a supressão da secreção do GH pelo IGF-1, podem ser observados em pacientes com acromegalia (4,16,18). Embora o perfil de GH de 24 horas seja um método de pesquisa clínica e não seja indicado na rotina diagnóstica, ele pode ser eventualmente útil no seguimento de pacientes que persistem com sintomas e nos quais as dosagens de GH e IGF-1 sejam normais, na tentativa de se confirmar que a doença permanece em atividade (19). De fato, padrão anômalo de secreção de GH tem sido observado mesmo em pacientes considerados clínicamente e bioquimicamente “curados”, embora ainda não seja claro se estas anormalidades no perfil secretório sejam relevantes para a morbidade e mortalidade do paciente (20).

Dosagens de GH durante teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

A determinação dos níveis de GH durante o TOTG é o exame referencial na abordagem laboratorial da acromegalia (4,7-9). O teste tem sido realizado dosando-se os níveis de GH durante duas ou três horas em intervalos de 30 minutos, após administração de 50 a 100g de glicose, tendo como fundamento a supressão da secreção hipofisária de GH que ocorre após sobrecarga de glicose em indivíduos normais. A resposta normal consiste na supressão dos níveis de GH para valores $<2\mu\text{g/L}$ (4,7-9). O principal impedimento para sua realização é a presença de diabetes mellitus associado.

Na acromegalia, os níveis de GH não são suprimidos e, em alguns casos, podem mesmo apre-

sentar uma elevação paradoxal após a sobrecarga de glicose. Entretanto, os valores de corte no TOTG para estabelecer o diagnóstico da acromegalia e para monitorar a doença após o tratamento têm variado consideravelmente desde a introdução dos radioimunoensaios (RIAs) para GH nos anos 60, passando por valores tão distintos quanto 10, 5 e $2\mu\text{g/L}$ (13,21). Atualmente, o diagnóstico laboratorial de acromegalia é estabelecido se não ocorre supressão do GH para níveis $<1\mu\text{g/L}$, quando dosados por ensaio imunoradiométrico (IRMA), ou $<2\mu\text{g/L}$, quando dosados por RIA (8), sendo os mesmos valores considerados para o seguimento da doença. Por sua vez, estudos com métodos imunométricos ultra-sensíveis como os que empregam marcador luminescente (limite de detecção: $0,002\mu\text{g/L}$), têm demonstrado que os níveis de GH no TOTG declinam para $<0,71\mu\text{g/L}$ em mulheres normais e $<0,06\mu\text{g/L}$ em homens normais (22), o que implica em valores de corte distintos para separar “normal” de “patológico”. Assim, estas observações demonstram a importância de se individualizar os valores de corte para o diagnóstico e seguimento da acromegalia de acordo com os diferentes métodos disponíveis, sendo de fundamental importância que o endocrinologista saiba qual método foi usado pelo laboratório na dosagem do GH de seu paciente.

Dosagens de GH em testes de estímulo

Inúmeros testes têm sido empregados com o objetivo de auxiliar no diagnóstico da acromegalia. Os mais tradicionais baseiam-se no aumento “paradoxal” do GH em resposta a estímulos que normalmente não são capazes de liberar GH pela hipófise, como, por exemplo, LHRH e TRH (4,7-9). Estes testes são realizados com o paciente em jejum, coletando-se amostras de sangue antes e até 120 minutos após administração de 200 a 500 μg TRH ou 100 μg de LHRH. Cerca de metade dos pacientes com acromegalia exibem elevação dos níveis séricos de GH após administração de TRH e, em alguns estudos, a presença ou ausência de resposta ao TRH tem sido relacionada, respectivamente, com uma resposta melhor ou pior ao tratamento cirúrgico do tumor (23,24). Entretanto, a maioria dos autores concorda que estes testes não oferecem vantagem adicional sobre o TOTG no diagnóstico e seguimento da acromegalia, e podem ocasionalmente provocar efeitos colaterais mais ou menos sérios em alguns pacientes, como náuseas, desconforto abdominal e apoplexia (7-9). Similarmente, as dosagens de GH nos testes com agentes dopaminérgicos (levodopa ou bromocriptina), hipoglicemia insulínica, somatostatina e GHRH, não permitem uma

boa discriminação entre a resposta secretória normal e a patológica e acrescentam custos e riscos desnecessários na investigação diagnóstica da acromegalia (7).

GH urinário

A determinação do GH em amostras de urina tem sido investigada como teste diagnóstico alternativo na acromegalia, já que seus valores demonstrariam a secreção diária integrada de GH através de um método fácil e não-invasivo. Em indivíduos normais com função renal preservada, os valores de GH urinário variam com a idade e atividade física (25). Em geral, pacientes com acromegalia apresentam níveis de GH urinário bastante elevados, que se correlacionam positivamente com os níveis séricos de GH e IGF-1 (25-28). Entretanto, uma discriminação completa com os valores em indivíduos normais nem sempre é observada (28,29). Além disto, a dosagem do GH urinário parece ter valor limitado nos pacientes com quadros clínicos mais brandos e no seguimento pós-terapia, não sendo superior às dosagens de IGF-1 e de GH após supressão com glicose (26,28). Estes fatores, aliados a certas dificuldades técnicas para mensuração urinária de hormônios e peptídeos, ainda limitam a aplicabilidade da dosagem de GH urinário na abordagem laboratorial da acromegalia.

DOSAGEM DAS ISOFORMAS DO GH

O GH presente na hipófise e no sangue periférico consiste de uma mistura de isoformas moleculares e fragmentos, sendo que o peptídeo predominante apresenta peso molecular de 22 kilodaltons (22K GH). A "fração não-22K do GH" é representada por uma variedade de monômeros e oligômeros, sendo a mais importante delas o 20K GH, produzido por uma quebra alternativa do RNA mensageiro que ocorre em 10% dos transcritos do gene GH-N nos somatotrófos (30). Esta natureza molecular heterogênea é um dos fatores que reconhecidamente contribui para a observada variabilidade nas dosagens séricas de GH entre diferentes métodos e laboratórios (31,32).

Na acromegalia, a disparidade entre bioatividade e imunorreatividade de isoformas de GH poderia explicar, pelo menos em parte, alguns casos em que se observa uma perda da correlação entre os níveis séricos de GH e IGF-1 (33-35). Estudos mais antigos com cromatografia, filtração de gel e painel de anticorpos, já demonstravam a presença de moléculas "anômalas" de GH ou moléculas GH-símile em amostras de sangue de portadores de tumores produtores de GH (36-38). Nos últimos anos, alguns novos métodos la-

boratoriais foram desenvolvidos para dosagem de isoformas do GH, permitindo uma melhor caracterização molecular do GH presente na circulação de indivíduos normais e de pacientes com acromegalia.

Dosagem do 20K GH

Durante muitos anos, vários centros de pesquisa tentaram, sem sucesso, obter um anticorpo que reconhecesse e reagisse com a isoforma 20K GH de maneira específica, sem reatividade cruzada com o 22K GH. Foi somente em 1998 que Hashimoto e cols. (39) descreveram um anticorpo anti-20K GH específico, que permitiu o desenvolvimento de um ensaio imunoenzimático (ELISA) para dosagem desta isoforma. A concentração sérica de 20K GH em um grupo controle de 282 mulheres foi de 118 ± 178 pg/mL, valor significativamente mais alto do que o encontrado no grupo de 226 homens 64 ± 170 pg/mL (40). Entretanto, a proporção de 20K GH em relação ao 22K GH foi similar em homens ($6,3 \pm 2,6\%$, $N = 176$) e mulheres ($6,3 \pm 2,1\%$, $N = 263$) (40). A proporção de 20K GH em 33 pacientes com acromegalia foi de $9,2 \pm 2,2\%$, valor médio significativamente maior do que o do grupo controle (40). Esta fração elevada de 20K GH se manteve naqueles pacientes que permaneceram com doença ativa após tratamento, ao passo que houve normalização dos valores naqueles cuja doença foi controlada (40).

Determinação da fração não-22K do GH

A determinação da fração não-22K GH em amostras clínicas tem sido estudada através do "22K GH Exclusion Assay (GHEA)" (41). Resumidamente, o método consiste numa fase inicial de extração imunomagnética para retirar as moléculas do 22K GH da amostra, seguido por uma segunda fase onde a fração não-22K GH é dosada utilizando-se anticorpos policlonais. Numa outra alíquota da mesma amostra de sangue determina-se a concentração total de GH, o que permite que as concentrações da fração não-22K GH sejam expressas em termos percentuais. Para avaliar se a fração não-22K GH está aumentada em acromegalia, o GHEA foi usado em amostras de 15 homens com acromegalia ativa, sendo que destes 8 estavam com a doença controlada ("curados") e 6 permaneciam com a doença em atividade ("não-curados") 1 ano após cirurgia transesfenoidal (42). Neste estudo, os valores foram comparados aos obtidos em um grupo controle. Na acromegalia ativa, a fração não-22K GH correspondeu a 26,6% do GH total, sendo esta proporção significativamente maior do que o valor de 17,4% observado no grupo controle. Entretanto, conforme demonstrado na figura 1, o achado mais interessante e

de potencial aplicação clínica foi que nos pacientes considerados “curados” com a cirurgia a fração não-22K GH normalizou para 15,2%, enquanto que nos pacientes considerados “não-curados” a fração não-22K GH permaneceu elevada, em torno de 34%, com uma discriminação quase completa entre os dois grupos (42). Estas observações com a fração não-22K GH obtidas com o ensaio GHEA corroboram os resultados obtidos com o ensaio ELISA do 20K GH (40).

DOSAGEM DE GHRH

Em indivíduos normais, os níveis plasmáticos de GHRH são menores que 100pg/mL, enquanto em pacientes com acromegalia causada por um tumor ectópico produtor de GHRH, as concentrações podem atingir valores iguais ou até maiores que 10µg/L (6,7,43-45). Como regra geral, uma concentração de GHRH >0,3µg/L é altamente sugestiva de um tumor ectópico produtor de GHRH (7). Deve-se, entretanto, estar atento ao fato de que os tumores podem secretar

GHRH de uma maneira pulsátil, o que torna necessário reavaliar casos fortemente suspeitos em que os valores de GHRH estejam somente um pouco elevados (7). Nos raros casos de acromegalia causada por tumores hipotalâmicos secretores de GHRH, como hamartoma ou gangliocitoma, os níveis de GHRH não estão aumentados no sangue periférico, pois o GHRH hipotalâmico não entra na circulação sistêmica. Portanto, a dosagem de GHRH deve ficar restrita aos casos de acromegalia confirmados clínica e laboratorialmente, com exame de imagem não evidenciando tumor hipofisário, onde se suspeite da presença de um tumor ectópico produtor de GHRH (6-8,43-45).

DOSAGEM DO IGF-1

Uma das mais conhecidas ações biológicas do GH é o estímulo para a produção de IGF-1 em vários tecidos, especialmente no fígado. A secreção hepática de IGF-1 é relativamente constante durante o dia, permitindo que a dosagem de IGF-1 numa amostra única de

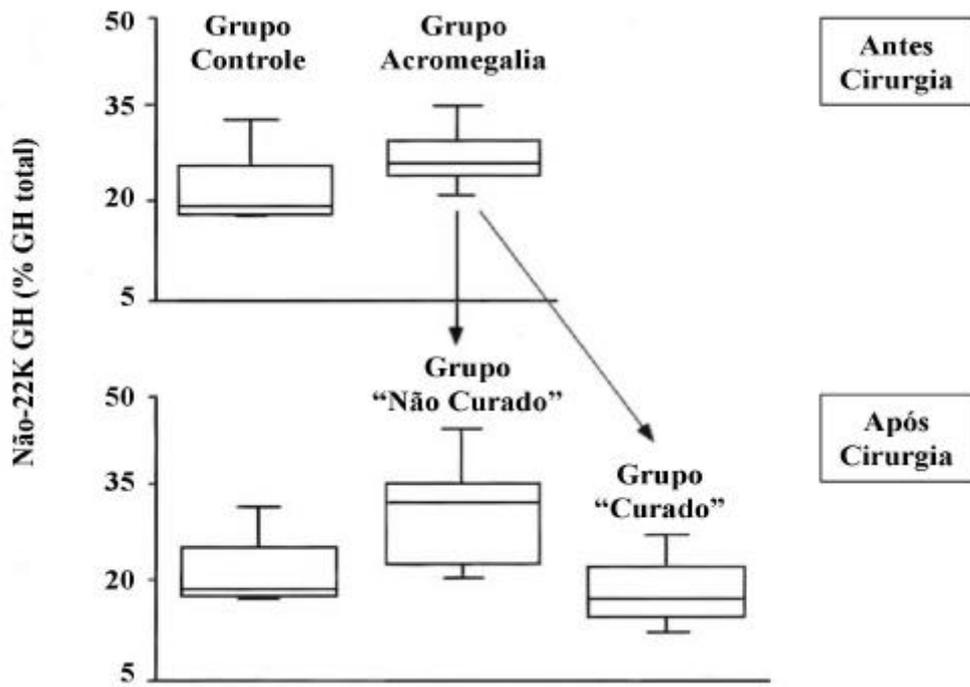


Figura 1. Uso do ensaio de exclusão do 22K GH (GHEA, 22K GH exclusion assay) na acromegalia. As linhas horizontais nas caixas de plotagem (box plots) indicam (de baixo para cima) o 10º, 25º, 50º (mediana), 75º e 90º percentil. A fração não-22K GH está aumentada em homens acromegálicos com doença em atividade (26,6% vs. 17,4% no grupo controle; P <0,01). Na avaliação realizada 1 ano após cirurgia, os pacientes considerados “não curados” apresentavam uma fração não-22K GH circulante significativamente maior do que a encontrada naqueles considerados “curados” (34% vs. 15,2%, respectivamente; P <0,05). No grupo “curado”, houve uma normalização da fração não-22K GH, com valores médios similares ao observado no grupo controle [Adaptado com modificações de Boguszewski e cols.: *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1516-21, (42)].

sangue, ao contrário da dosagem de GH basal, seja mais útil clinicamente para rastrear um caso suspeito de acromegalia (4,7-9). No sangue periférico, a maior parte do IGF-1 encontra-se ligada a seis distintas proteínas, as IGFBPs (*IGF-binding proteins*), que contribuem para que o IGF-1 permaneça na circulação durante várias horas (46). As IGFBPs interferem com as dosagens de IGF-1 e é por esta razão que o procedimento técnico de um bom ensaio de IGF-1 deve incluir o pré-tratamento do soro para que elas possam ser extraídas (46). Cabe ao médico estar atento à metodologia empregada pelo laboratório na dosagem hormonal para maior confiabilidade nos resultados.

Os níveis séricos de IGF-1 guardam boa relação com os níveis médios de GH secretados durante o dia, estando, portanto, elevados na maioria dos pacientes com acromegalia (4,7-11,27,28,46). No entanto, a relação é logarítmica ao invés de linear, observando-se um platô nas concentrações de IGF-1 quando os níveis de GH se elevam acima de 15-20 μ g/L (47). Os níveis aumentados de IGF-1 têm alta especificidade no diagnóstico da acromegalia, pois as situações mais frequentes que cursam com elevação do IGF-1, como gestação e puberdade, em geral não oferecem maiores dificuldades no diagnóstico diferencial (4,7,8). Entretanto, é fundamental o ajuste dos valores de acordo com a idade do paciente para correta interpretação dos resultados laboratoriais, pois há um declínio dos níveis de IGF-1 com o envelhecimento (46). Como exemplo, apresentamos a seguir as faixas de normalidade do IGF-1 para diferentes faixas etárias do ensaio IRMA pós-extração, utilizado em muitos laboratórios no Brasil: 20 a 200ng/mL (<6 anos), 88 a 450ng/mL (7-12 anos), 200 a 900ng/mL (13-16 anos), 180 a 780ng/mL (17-24 anos), 114 a 400ng/mL (25-39 anos), 90 a 360ng/mL (40-54 anos) e 70 a 290ng/mL (>54 anos). Levando-se em consideração a faixa etária do paciente, as concentrações de IGF-1 encontram-se aumentadas em 100% dos pacientes com acromegalia não tratada (48,49).

Após terapia, o objetivo deve ser a “normalização” dos níveis de IGF-1, novamente de acordo com a idade do paciente. Em geral, sugere-se que o IGF-1 seja dosado após 4 semanas da cirurgia, mas alguns autores acham que a dosagem inicial pode ser realizada mais precocemente, entre 1-3 semanas de pós-operatório (10). Ainda não há certeza sobre o nível “ideal” de IGF-1 a ser atingido, pois existem poucos dados de literatura que relacionam valores de corte de IGF-1 com a morbidade e mortalidade na acromegalia (4,7-9). No seguimento, um aspecto relevante é a observação de eventuais discrepâncias entre os níveis de GH e IGF-1, principalmente com

GH normal e IGF-1 alto ou, menos comumente, GH alto com IGF-1 normal (10). Com o intuito de entender melhor o mecanismo por trás destes resultados conflitantes, Peacey e cols. (50) estudaram o perfil de secreção diária de GH em acromegálicos considerados curados após tratamento (GH <2 μ g/L) e concluíram que os níveis de IGF-1 estão aumentados nestes pacientes, independente da concentração média normal de GH nas 24 horas, por causa de anormalidades mantidas no padrão de secreção do GH. A dosagem da fração livre do IGF-1 não parece oferecer maiores vantagens na abordagem diagnóstica (9), e pode permanecer inapropriadamente elevada em pacientes considerados “curados” que demonstram normalização de todos os outros parâmetros bioquímicos (50).

DOSAGEM DAS IGFBPs

Como mencionado previamente, quase que a totalidade do IGF-1 circulante está ligada a proteínas, as IGFBPs, que funcionam como um sistema de armazenagem hormonal, adequando a liberação de IGF-1 para os tecidos. Atualmente, estão bem caracterizadas do ponto de vista molecular e bioquímico seis IGFBPs (46). A IGFBP-1 é regulada pela insulina e sua concentração plasmática guarda uma relação inversa com a do GH (7,46). Em conseqüência, os níveis de IGFBP-1 são significativamente mais baixos em pacientes com acromegalia quando comparados a indivíduos controles, elevando-se após tratamento com octreotida (51) e após adenomectomia (49). Entretanto, os níveis plasmáticos muito baixos e variáveis durante o dia, associados a uma meia-vida plasmática muito curta, fazem com que a dosagem de IGFBP-1 seja de pouca utilidade na rotina diagnóstica da acromegalia (49). Similarmente à IGFBP-1, há evidências de que a síntese de IGFBP-2 seja também inibida pelo GH (46). Entretanto, as dosagens de IGFBP-2 em acromegálicos têm produzido resultados conflitantes, com alguns estudos mostrando que os níveis estão diminuídos em relação ao grupo controle (52,53) e outros não encontrando diferença (49,54). Após cirurgia, Arosio e cols. (49) encontraram uma significativa elevação dos níveis de IGFBP-2 no grupo de pacientes com doença controlada, mas nenhuma modificação no grupo que não entrou em remissão, corroborando a idéia de que níveis altos de GH e IGF-1 exercem um efeito inibidor sobre a IGFBP-2. Entre todas as IGFBPs, a mais extensivamente investigada na acromegalia é a IGFBP-3, uma vez que sua produção é influenciada pelo GH e IGF-1 (7,46). Entretanto, quando comparada a outros parâmetros bioquímicos, a dosagem de IGFBP-3 mostra-se muito pouco sensível no diagnóstico da

acromegalia, estando normal em cerca de 25% dos pacientes (48,49). Do mesmo modo, a dosagem de IGF-1 é inferior a outros parâmetros para monitorar a atividade da doença durante o seguimento (9,48,49). As dosagens de IGF-4, 5 e 6 não apresentam no presente momento qualquer relevância clínica na abordagem laboratorial da acromegalia (9,46,55).

DOSAGEM DA SUB-UNIDADE ÁCIDO-LÁBIL

No sangue periférico, a maior parte do IGF-1 circulante está ligada a um complexo ternário que ele forma com uma de suas proteínas de ligação, a IGF-3, e uma sub-unidade ácido-lábil (ALS, *acid-labile subunit*) (46,56,57). A ALS é uma proteína glicosilada que não se liga diretamente ao IGF-1, mas é necessária para reconstituir o complexo ternário, cuja função é a de prolongar a meia-vida do IGF-1 em cerca de 15 horas, mantendo seus níveis constantes na circulação (57). Assim como o IGF-1 e a IGF-3, a ALS é também dependente do GH e por esta razão ela tem sido investigada como um marcador da produção diária de GH. As vantagens potenciais do seu uso clínico seriam a constância dos níveis séricos da ALS durante o dia e uma menor dependência dos fatores que sabidamente interferem com as dosagens de IGF-1 e IGF-3.

Na acromegalia, recentes estudos têm investigado a utilidade da dosagem da ALS no diagnóstico e seguimento dos pacientes. A ALS parece ter menor sensibilidade do que o IGF-1 e maior sensibilidade do que IGF-3 no diagnóstico da acromegalia, estando elevada em 89% dos pacientes (48,49). Após cirurgia, os níveis de ALS normalizam nos pacientes com doença controlada, mas podem também estar inapropriadamente na faixa normal em pacientes que se mantêm com doença em atividade (48,49). Em outro estudo, as concentrações de ALS e IGF-3 foram determinadas em 11 pacientes acromegálicos com IGF-1 normal após radioterapia, nos quais se observou que os níveis de ALS e IGF-3 no seguimento tiveram um curso paralelo aos níveis de IGF-1 em todos os pacientes avaliados (58).

OUTRAS DOSAGENS LABORATORIAIS NA ACROMEGALIA

Hipopituitarismo pode ocorrer em pacientes com acromegalia por diferentes motivos, incluindo efeito compressivo do tumor e apoplexia, ou como consequência do tratamento cirúrgico ou radioterápico. Portanto, é importante o monitoramento da função hipofisária para o diagnóstico de eventuais deficiências hormonais con-

comitantes. Hiperprolactinemia pode estar presente e resulta, na maior parte dos casos, da secreção concomitante de prolactina e GH pelo tumor, embora possa também ser secundária à compressão tumoral da haste hipofisária. Deve-se estar atento para os níveis de glicemia e insulina em pacientes com acromegalia, uma vez que metade deles apresenta intolerância à glicose e 10-25% já têm diabetes por ocasião do diagnóstico (1-8).

RECOMENDAÇÕES PARA UMA ABORDAGEM CONSENSUAL NA ACROMEGALIA

Dois *workshops* foram realizados em fevereiro de 1999 (Cortina, Itália) e maio de 2000 (Monte Carlo, Mônaco) com a participação de endocrinologistas, neurocirurgiões e radioterapeutas de vários países, para definir critérios consensuais para abordagem dos pacientes com acromegalia. Os resultados finais do primeiro *workshop* foram recentemente publicados (9), sendo que os principais pontos discutidos sobre os aspectos laboratoriais são apresentados na seqüência e resumidos na figura 2.

Com relação aos parâmetros bioquímicos basais, a recomendação dos *workshops* foi de que um valor basal de GH $<0,4\mu\text{g/L}$ — dosado através dos ensaios disponíveis comercialmente — em conjunto com um valor normal (ajustado para idade e sexo) de IGF-1, exclui o diagnóstico de acromegalia. Deve ser lembrado, entretanto, que os níveis de IGF-1 são influenciados por doenças sistêmicas, incluindo estados catabólicos, desnutrição, hepatopatia e doença renal. Por isto, a repetição das dosagens pode ser útil nos casos de valores limítrofes de IGF-1 ou quando houver discrepância entre dados clínicos e laboratoriais.

Se o diagnóstico não foi excluído pela avaliação basal, a investigação deve prosseguir com a realização do TOTG, padronizado com dosagens de GH basal e a cada 30 minutos durante 2 horas após administração de 75g de glicose. Se em algum momento do TOTG os níveis de GH caírem para $1\mu\text{g/L}$, o diagnóstico de acromegalia é improvável. Por outro lado, a falha na supressão (GH $>1\mu\text{g/L}$) sugere a presença da doença. Entretanto, recomenda-se que os resultados do TOTG sejam sempre considerados em conjunto com o contexto clínico e os valores de IGF-1, uma vez que tanto resultados falso-positivos (adolescência, diabetes mellitus, hepatopatias, insuficiência renal e anorexia nervosa), como falso-negativos (acromegalia com supressão de GH no TOTG) podem ocorrer. Além disto, os valores de corte de GH no TOTG podem variar na dependência do ensaio que está sendo utilizado na dosagem: RIA, IRMA, imunofluorométrico (IFMA), quimioluminescência ou algum outro.

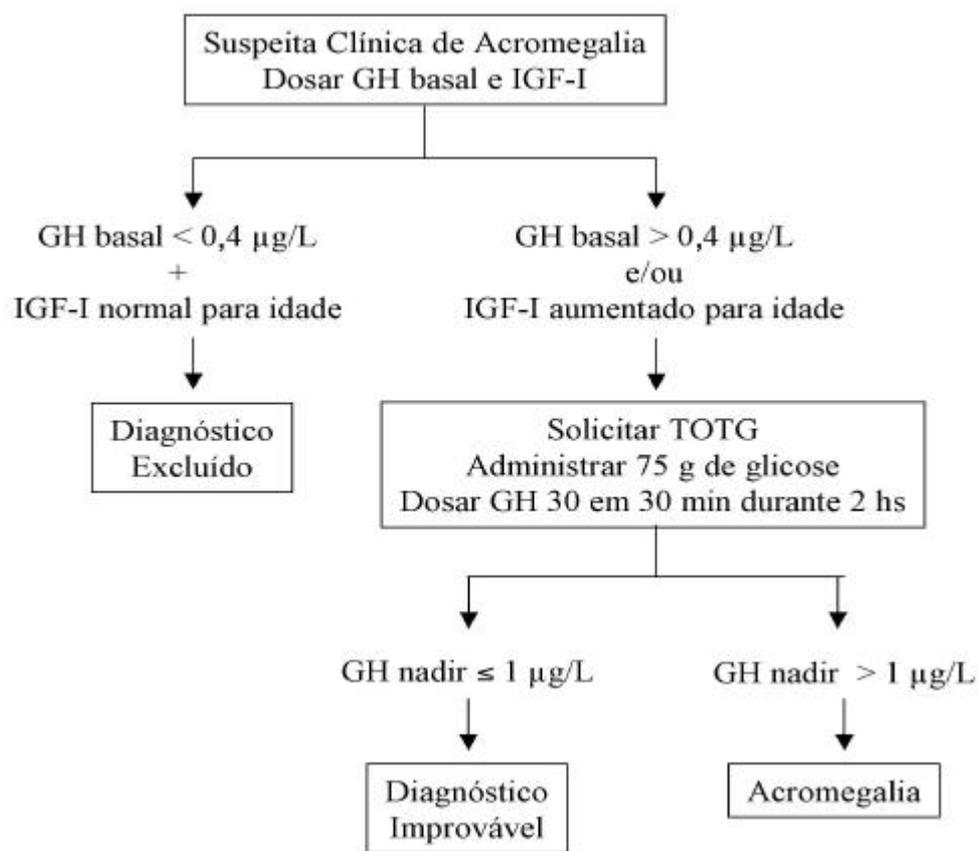


Figura 2. Fluxograma para abordagem laboratorial no diagnóstico da acromegalia, de acordo com recomendações de dois *workshops* internacionais. [Adaptado de Giustina e cols: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.(9).]

Tabela 1. Critérios para definir resultados do tratamento da acromegalia e seguimento dos pacientes, de acordo com recomendações de dois *workshops* internacionais.

Crítérios	Resultado	Conduta
GH nadir <1µg/L IGF-1 normal (ajuste idade e sexo) Sem doença clínica	Controlado	Avaliar eixo GH/IGF-1 Avaliar função hipofisária Repetir RNM Nenhum tratamento adicional ou nenhuma mudança no tratamento em vigência
GH nadir >1µg/L IGF-1 elevado Sem doença clínica	Inadequadamente controlado	Avaliar eixo GH/IGF-1 Avaliar função hipofisária Repetir RNM Avaliar co-morbidades: cardiovascular, metabólicas e neoplásicas Pesar benefício tratamento atual ou novo tratamento considerado vs. baixo/alto risco de GH elevado
GH nadir >1µg/L IGF-1 elevado Doença clínica ativa	Não Controlado	Avaliar eixo GH/IGF-1 Avaliar função hipofisária Repetir RNM Tratar mais agressivamente ou mudar a modalidade de tratamento

Adaptado de Giustina et al (9)

Outras investigações laboratoriais, incluindo perfil de secreção de GH, testes dinâmicos com TRH, GHRH ou GnRH, e dosagens de GH urinário, IGF-1 livre e IGFBP-3, não são atualmente recomendadas, pois não oferecem nenhum benefício adicional na abordagem diagnóstica e elevam os custos da investigação. Entretanto, alguns destes métodos continuam servindo como objetos de pesquisa clínica. Finalmente, a dosagem de GHRH está indicada nos raríssimos casos em que se suspeita de acromegalia causada por produção ectópica de GHRH.

Historicamente, os pacientes com acromegalia têm sido classificados como “curados” ou “não curados” de acordo com a resposta ao tratamento. Esta classificação, entretanto, têm-se mostrado inadequada, e a recomendação foi a de substituí-la por outra na qual os pacientes são divididos em “controlados”, “inadequadamente controlados” e “não controlados”, de acordo com os critérios sumarizados na tabela 1. Do ponto de vista bioquímico, a doença é considerada controlada quando o nadir de GH no TOTG cai para $<1\mu\text{g/L}$ e o nível de IGF-1 (ajustado para idade e sexo) normaliza, sendo que em alguns casos esta normalização pode se tornar evidente somente após meses ou anos de observação, dependendo do tratamento empregado (cirurgia, medicamentos ou radioterapia). Para o seguimento laboratorial logo após o tratamento, recomenda-se que as dosagens hormonais sejam feitas a intervalos de 6 a 12 semanas até o controle do quadro, mantendo-se o paciente sob avaliação periódica durante toda a vida. É importante ressaltar que, independentemente do tratamento empregado, o objetivo a se alcançar é o melhor controle possível da hipersecreção hormonal, pois o nível sérico de GH é ainda o fator mais importante relacionado à mortalidade na acromegalia (59).

REFERÊNCIAS

- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:71-9.
- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327-35.
- Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
- Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S (ed.) *The Pituitary*. Cambridge : Blackwell Science, 1995:413-42.
- Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:597-614.
- Faglia G, Arosio M, Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:575-95.
- Chang-DeMoranville BM, Jackson IMD. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:649-68.
- Herman-Bonert V, Melmed S. Diagnóstico e tratamento da acromegalia. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, et al, eds. *Endocrinologia clínica*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001:45-67.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
- Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1645-52.
- Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. GH/IGF-1 normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide. *J Endocrinol Invest* 2001;24:209-16.
- Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-85.
- Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:669-92.
- Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:693-712.
- Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988;81:968-75.
- Barkan AL, Stred SE, Reno K, Markovs M, Hopwood NJ, Kelch RP, et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1225-33.
- Hartman ML, Veldhuis JD, Vance ML, Faria AC, Furlanetto RW, Thorner MO. Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1375-84.
- Jaffe CA, Pan W, Brown MB, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Regulation of GH secretion in acromegaly: reproducibility of daily GH profiles and attenuated negative feedback by IGF-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4364-70.
- Newmann C, Kleinberg D. Acromegaly: how do you define cure? In: Cooper P, ed. *Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas*. Park Ridge: AANS, Neurosurgical Topics, 1991:47-52.
- Semer M, Faria AC, Nery M, Salgado LR, Knoepfelmacher M, Wajchenberg BL, et al. Growth hormone pulsatility in active and cured acromegalic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3767-70.
- Levitt NS, Ratanjee BD, Abrahamson MJ. Do “so-called” normal growth hormone concentrations (2-5 micro-

- grams/l) indicate cure in acromegaly? **Horm Metab Res** 1995;27:185-8.
22. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:1312-9.
 23. De Marinis L, Mancini A, Zuppi P, Anile C, Maira G. Paradoxical growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in acromegaly. Clinical correlations and prognostic value. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1990;122:443-9.
 24. Musolino NRC, Knoepfelmacher M. Acromegalia e gigantismo. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, eds. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001:302-7.
 25. Evans AJ, Willis DS, Wood PJ. The assay of urinary growth hormone in normal and acromegalic adults. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1991;35:413-8.
 26. Main KM, Lindholm J, Vandeweghe M, Skakkebaek NE. Urinary growth hormone excretion in acromegaly: diagnostic value in mild disease activity. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;129:409-13.
 27. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in acromegaly using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-1 and urinary growth hormone excretion. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;42:417-23.
 28. Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46:531-7.
 29. Lunt H, Tucker AJ, Bullen H, Gibbs C, Wilkin TJ. Overnight urinary growth hormone measurement in the diagnosis of acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1990;33:205-12.
 30. Boguszewski CL. Isoformas do hormônio de crescimento (GH) na acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43(Supl 2):S371-5.
 31. Granada ML, Sanmarti A, Lucas A, Salinas I, Carrascosa A, Foz M et al. Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. **Acta Paediatr Scand Suppl** 1990;370:63-70.
 32. Jansson C, Boguszewski CL, Rosberg S, Carlsson L, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) assays: influence of standard preparations, GH isoforms, assay characteristics, and GH-binding protein. **Clin Chem** 1997;43:950-6.
 33. Moses AC, Molitch ME, Sawin CT, Jackson IM, Biller BJ, Furlanetto R et al. Bromocriptine therapy in acromegaly: use in patients resistant to conventional therapy and effect on serum levels of somatomedin C. **J Clin Endocrinol Metab** 1981;53:752-8.
 34. Daughaday WH, Starkey RH, Saltman S, Gavin III 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.
 35. Ho KKY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41:75-83.
 36. Arosio M, Nissim M, Ballabio M, Orefice R, Bazzoni N, Faglia G. Size heterogeneity of circulating growth hormone in acromegaly: "big-big" forms are associated with inappropriately low IGF-1 levels. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1991;125:150-9.
 37. Campino C, Szecowka J, Lopez JM, Seron-Ferre M. Bioactive GH-like immunoglobulins G in active acromegaly: response to long-term treatment with bromocriptine. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;43:111-6.
 38. Roelfsema F, Van der Heide D, Lowry PJ, Van Dulken H, Schroder-Van der Elst J. Plasma growth hormone half-life after selective removal of adenoma in acromegalics determines the outcome of surgery. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1988;28:51-9.
 39. Hashimoto Y, Ikeda I, Ikeda M, Takahashi Y, Hosaka M, Uchida H et al. Construction of a specific and sensitive sandwich enzyme immunoassay for 20kDa human growth hormone. **J Immunol Methods** 1998;221:77-85.
 40. Tsushima T, Katoh Y, Miyachi Y, Chihara K, Teramoto A, Irie M, et al. Serum concentration of 20K human growth hormone (20K hGH) measured by a specific enzyme-linked immunosorbent assay. Study Group of 20K hGH. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:317-22.
 41. Boguszewski CL, Hynsjo L, Johannsson G, Bengtsson B-A, Carlsson LMS. 22-kD Growth hormone exclusion assay: a new approach to measurement of non-22kD growth hormone isoforms in human blood. **Eur J Endocrinol** 1996;135:573-82.
 42. Boguszewski CL, Johannsson G, Bengtsson B-A, Johannsson A, Carlsson B, Carlsson LMS. Circulating non-22-kilodalton growth hormone isoforms in acromegalic men before and after transphenoidal surgery. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1516-21.
 43. Thorner MO, Frohman LA, Leong DA, Thominet J, Downs T, Hellmann P, et al. Extrahypothalamic growth hormone-releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;59:846-9.
 44. Penny ES, Penman E, Price J, Rees LH, Sopwith AM, Wass JA, et al. Circulating growth releasing factor concentrations in normal subjects and patients with acromegaly. **Br Med J** 1984;289:453-5.
 45. Barth RJ, Constant RB, Parker MW, Mueller GL, Kovacs K, Thorner MO. Preoperative diagnosis of acromegaly by growth hormone-releasing factor radioimmunoassay. **Mil Med** 1991;156:375-8.
 46. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors, and their binding proteins: biological actions. **Endocr Rev** 1995;16:3-26.
 47. 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.
 48. Marzullo P, Somma CD, Pratt KL, Khosravi J, Diamandis A, Lombardi G, et al. Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3001-8.
 49. Arosio M, Garrone S, Bruzzi P, Faglia G, Minuto F, Barreca A. Diagnostic value of the acid-labile subunit in acromegaly: evaluation in comparison with insulin-like

- growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein-1, -2, and -3. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1091-8.
50. Peacey SR, Toogood AA, Veldhuis JD, Thorner MO, Shalet SM. The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:259-66.
51. Ezzat S, Ren SG, Braunstein GD, Melmed S. Octreotide stimulates insulin-like growth factor-binding protein-1: a potential pituitary-independent mechanism for drug action. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1459-63.
52. Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm L, Ranke MB, Skakkebaek NE. The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2, and 3) decreases with age in healthy adults and increases in acromegalic patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41:85-93.
53. Jorgensen JOL, Moller N, Moller J, Weeke J, Blum WF. Insulin-like growth factors (IGF)-I and -II and IGF binding protein-1, -2, and -3 in patients with acromegaly before and after adenomectomy. **Metabolism** 1994;43:579-83.
54. Clemmons DR, Snyder DK, Busby Jr WH. Variables controlling the secretion of insulin-like growth factor binding protein-2 in normal human subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:727-33.
55. Van Doorn J, Cornelissen AJ, Van Buul-Offers SC. Plasma levels of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) under normal and pathological conditions. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;54:655-64.
56. Furlanetto RW. The somatomedin C binding protein: evidence for a heterologous subunit structure. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:12-9.
57. Baxter RC. Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:265-72.
58. Epaminonda P, Porretti S, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Faglia G, Arosio M. Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-1, acid-labile subunit (ALS) and IGFBP-3 levels in acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;55:183-9.
59. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? **Metabolism** 1995;44:1-5.

Endereço para correspondência:

César Luiz Boguszewski
Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Hospital de
Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR)
Rua Padre Camargo 262
80.060-240 Curitiba, PR
Fax: (41) 264-8721
e.mail: cesarlui@hc.ufpr.br