

ACROMEGALIA: DIAGNÓSTICO SOB UM OLHAR TÉCNICO

1. RESUMO:

Introdução: A acromegalia é uma doença rara resultante da hiperprodução do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1 (IGF-1). Clinicamente, desenvolve-se de forma lenta e insidiosa, o que corrobora para um diagnóstico tardio, quando muitas características da doença já se tornaram manifestas e irreversíveis. Assim, o tempo de diagnóstico torna-se uma peça essencial no manejo da doença, que, por vezes, pode ser dificultado por apresentações atípicas ou sutis. **Metodologia:** Trata-se de estudo observacional descritivo do tipo "Relato de Caso", apoiado por uma revisão bibliográfica referente ao tema (acromegalia). **Descrição do Caso:** Paciente masculino, 57 anos, iniciou acompanhamento com Endocrinologista para seguimento de reposição hormonal de levotiroxina iniciada há 3 meses (após tireoidectomia total por volumoso bócio adenomatoso). Na anamnese, o único relato digno de nota foi o uso de CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) para tratamento de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS). Durante o exame físico, foram identificados traços acromegálicos sutis, que, aliados à anamnese, suscitaram a hipótese de acromegalia. Após investigação com exames laboratoriais e de imagem, o diagnóstico de acromegalia por macroadenoma hipofisário foi confirmado e a conduta terapêutica foi instituída. **Discussão:** O paciente do caso teve uma apresentação atípica de acromegalia, o que dificultou o seu diagnóstico precoce. Contudo, ao analisar o caso retrospectivamente, notam-se alguns comemorativos bem descritos na literatura e que poderiam antecipar tal hipótese diagnóstica, como a SAOS e o bócio adenomatoso. Em contraste à apresentação clínica, os resultados dos exames laboratoriais e de imagem foram bem típicos da doença. **Conclusão:** Apesar de a acromegalia ser uma doença de fácil compreensão nos livros-texto, apresentações atípicas e sutis podem atrasar o diagnóstico na ausência do Endocrinologista. Assim, faz-se de suma importância o questionamento quanto ao diagnóstico etiológico frente a casos de SAOS e de bócio adenomatoso - passível de ser realizado por todo médico.

Palavras-Chave: acromegalia; macroglossia; apneia do sono; bócio nodular; hiperplasia prostática; investigação; adenoma.

2. INTRODUÇÃO:

A acromegalia é uma doença rara resultante da hiperprodução do Hormônio do Crescimento (GH), também conhecido como somatotrofina. Na quase totalidade dos casos, essa produção excessiva deve-se a um tumor benigno de células somatotróficas, como o adenoma hipofisário.

O GH em si é capaz de induzir algumas modificações no organismo, como no sistema ósseo. Entretanto, é pela estimulação do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1 (IGF-1), uma proteína de síntese hepática, que a maioria das características clínicas e laboratoriais da doença se desenvolvem.

Tipicamente, manifesta-se por modificações somáticas e metabólicas em todo o organismo, com um desenvolvimento lento e insidioso. Devido a esse padrão evolutivo, o intervalo-médio entre o início dos sintomas e o momento do diagnóstico é de 12 anos, com este geralmente ocorrendo entre os 40 e 45 anos de idade [1].

Dentre as manifestações clínicas, as cardiovasculares são as que merecem particular atenção, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e a cardiomiopatia. Essas alterações estão diretamente associadas ao aumento da mortalidade na doença. Outra manifestação de destaque é a hipertrofia de vísceras, que podem gerar sinais e sintomas particulares de cada órgão, como a tireoide, o fígado, a próstata, os pulmões e os rins [1].

Em quadros mais avançados, sintomas neurológicos e visuais podem surgir devido ao efeito de massa causado no local pelo próprio adenoma. Os achados mais clássicos incluem cefaleia, defeitos no campo visual (sendo a hemianopsia bitemporal o mais comum) e paralisia de nervos cranianos [1].

Felizmente, muitas das repercussões da acromegalia são reversíveis se diagnosticadas precocemente e realizado o devido controle da doença. Isso também se aplica às alterações cardiovasculares, com impacto positivo no risco de mortalidade.

Contudo, médicos ou profissionais de saúde pouco familiarizados com essa condição, diante de um paciente com apresentações atípicas ou sutis da doença, deixam de valorizar essas manifestações, que, ao passarem despercebidas, podem atrasar o diagnóstico. Assim, teria o Endocrinologista um papel fundamental para um diagnóstico precoce e um manejo oportuno da acromegalia?

3. DESCRIÇÃO DO CASO:

N.A.C., masculino, 57 anos, Engenheiro Civil, procurou assistência em clínica de Endocrinologia a fim de realizar a manutenção da reposição hormonal de levotiroxina (T4) após tratamento cirúrgico. Como preconizado em todo primeiro contato entre médico e paciente, uma anamnese detalhada do quadro foi colhida.

A necessidade de reposição hormonal do paciente devia-se a uma tireoidectomia total realizada há 3 meses devido a um quadro dispneico por bócio multinodular adenomatoso, mergulhante e volumoso. Relatou que o bócio foi monitorado pelo cirurgião de cabeça e pescoço por 2 anos e, por apresentar aumento de volume, optou-se pela remoção cirúrgica da tireoide. A cirurgia ocorreu sem complicações, houve melhora parcial da dispneia e foi iniciada a reposição de T4.

Além disso, o paciente relatou um quadro arrastado de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e dispneia não esforço-dependente. Questionado, informou desconhecer a causa, mas que o especialista que indicou o CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) relatou que sua língua era de dimensões aumentadas. No início do quadro, aproximadamente há seis anos, houve drástica melhora do padrão de sono e da dispneia pelo uso de CPAP. Contudo, mais recentemente, a eficácia terapêutica reduziu significativamente, com recidiva dos sintomas e piora do vigor físico e social. De histórico familiar, mencionou que o pai era diabético tipo 2 e cardiopata (sofreu um episódio de infarto agudo do miocárdio); e que os avós paternos tinham neoplasias e, também, doenças cardiovasculares (não soube especificar nenhuma delas). Afirmou, ainda, levar um estilo de vida saudável, realizando exercícios físicos regularmente.

Ao exame físico, tinha peso de 86,95 Kg, altura de 1,78 m, Índice de Massa Corporal (IMC) de 27,44 Kg/m² e Pressão Arterial (PA) de 120x80 mmHg. Foram identificados traços de fácies acromegálica, com má oclusão da boca, prognatismo mandibular, dentes incisivos anteriores levemente afastados, macroglossia e quirodáctilos “em salsicha”. A cicatriz cirúrgica cervical tinha bom aspecto.

Para melhor esclarecimento, foram solicitados exames laboratoriais direcionados, cujos resultados foram compatíveis com a hipótese diagnóstica (HD) - **TABELA 1**.

Prosseguindo na investigação, uma ressonância magnética (RM) de hipófise (**ANEXO I**) foi solicitada e identificou-se um macroadenoma com degeneração cística, de localização intra e supra-selar à esquerda, medindo 2,1x1,7 cm e com áreas de alto sinal em T2. Essa massa determinava efeito compressivo sobre o quiasma óptico e apresentava íntima relação com as artérias carótida

interna e cavernosa esquerdas. Diante desses achados, confirmou-se a HD e a etiologia do quadro. O paciente foi submetido a hipofisectomia parcial para remoção do tumor, não apresentando complicações dignas de nota

Tabela 1: resultados laboratoriais iniciais

Exames Laboratoriais	Resultado	Valor de Referência	Avaliação
GH Basal	18,0 ng/dL	0 a 3 ng/dL	Aumentado
IGF-1	866 ng/mL	44 a 210 ng/mL	Aumentado
Testosterona Total (TT)	130,1 ng/dL	240 a 950 ng/dL	Reduzido
Testosterona Livre Calculada (TLC)	6,6 ng/dL	5,0 a 18,3 ng/dL (*)	Normal (**)
Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG)	22,9 ng/dL	43 a 424 ng/dL	Reduzido
Prolactina (PRL)	170,2 ng/dL	4 a 23 ng/dL	Aumentado
Colesterol Total	234 mg/dL	< 190 mg/dL	Aumentado
Colesterol-LDL	134 mg/dL	< 100 mg/dL (***)	Aumentado
Colesterol-HDL	86 mg/dL	> 40 mg/dL	Normal
Triglicérides	58 mg/dL	< 150 mg/dL	Normal

(*) Limite inferior conforme parâmetros para intervenção terapêutica;
 (***) Valor de referência conforme cálculo do risco cardiovascular [3];

Um mês após a cirurgia, o paciente já relatava importante melhora respiratória e na qualidade do sono (manteve o tratamento com o CPAP), além de recuperação do vigor físico e social. Em 9 meses de acompanhamento clínico, apresentou perda de peso, melhora no aspecto da face, redução do número dos sapatos e folga no capacete da moto. Ao longo das consultas, essas mudanças foram visual e gradualmente perceptíveis e houve normalização de todos os exames laboratoriais - **TABELA 2**.

Um ano após a cirurgia, paciente referiu que, em consulta recente com Urologista, recebeu o diagnóstico de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). Clinicamente, negou o aparecimento de novos sinais e sintomas. A ressecção da próstata ocorreu 2 meses depois, sem quaisquer intercorrências.

Em paralelo ao manejo da HPB, uma RM de controle (**ANEXO II**) foi realizada para avaliar a possibilidade de recidiva tumoral. Contudo, identificou-se apenas uma lesão nodular à esquerda, medindo 1,6x1,3 cm, consistente com remanescentes teciduais. Solicitados novos exames

laboratoriais, todos mantiveram-se dentro da normalidade. Além disso, o paciente relatou resultado satisfatório em polissonografia de controle e a indicação para o tratamento com CPAP foi suspensa.

Tabela 2: resultados laboratoriais pós-terapêutica

Exames Laboratoriais	Resultado	Valor de Referência	Avaliação
GH Basal	0,26 ng/dL	0 a 3 ng/dL	Normal
IGF-1	140 ng/mL	44 a 210 ng/mL	Normal
Testosterona Total (TT)	460,4 ng/dL	240 a 950 ng/dL	Normal
Testosterona Livre Calculada (TLC)	11,8 ng/dL	5,0 a 18,3 ng/dL	Normal
Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG)	53,5 ng/dL	43 a 424 ng/dL	Normal
Prolactina (PRL)	6,3 ng/dL	4 a 23 ng/dL	Normal
Colesterol Total	158 mg/dL	< 190 mg/dL	Normal
Colesterol-LDL	71 mg/dL	< 100 mg/dL	Normal
Colesterol-HDL	60 mg/dL	> 40 mg/dL	Normal
Triglicerídeos	63 mg/dL	< 150 mg/dL	Normal

4. METODOLOGIA:

Trata-se de estudo observacional descritivo do tipo "Relato de Caso" cujas informações foram obtidas exclusivamente por meio de análise do prontuário, sem envolvimento direto com o paciente. Além disso, uma revisão bibliográfica referente ao tema (acromegalia) foi realizada para maior suporte teórico.

5. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS:

Durante a elaboração do caso, todos e quaisquer dados que pudessem identificar o paciente foram omitidos, garantindo o seu completo anonimato. Os pesquisadores tentaram contatá-lo, via e-mail e telefone, para a assinatura do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE), mas não houve resposta (ou retorno) por aquele. Para suplantiar a carência desse documento, a responsável-técnica pela clínica de Endocrinologia forneceu um Termo de Anuência (TA) que reforça a importância do sigilo e da segurança da parte em estudo. Por fim, o trabalho foi submetido ao

Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), via Plataforma Brasil, para validação do cumprimento de todos os aspectos éticos e legais associados.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O presente caso retrata uma apresentação atípica de acromegalia, que passou despercebida por outros médicos e profissionais de saúde. Se não fosse por uma “coincidente” necessidade de consulta com um Endocrinologista, muito provavelmente o diagnóstico de acromegalia demoraria ainda mais para ser feito, o que poderia propiciar o surgimento de manifestações clínicas mais graves e irreversíveis.

Em estágios clínicos iniciais, quadros típicos de acromegalia caracterizam-se pela proliferação de partes moles e tecidos conjuntivos, com conseqüente alargamento de extremidades (mãos, pés e cabeça). Geralmente, os pacientes relatam a necessidade de aumentar o tamanho de calçados, anéis e capacetes. Outras queixas incluem sudorese exacerbada, intolerância ao calor, fadiga e ganho de peso. Contudo, o achado mais típico da acromegalia é a fâcies acromegálica: aspecto facial homônimo à doença, decorrente do crescimento grosseiro e desproporcional da região frontal, do maxilar e do nariz [1].

Esse conjunto de manifestações costuma (e deve) ser identificado por qualquer médico. Já em quadros atípicos, que não apresentam essa riqueza de comemorativos, o médico deve estar atento aos detalhes e sutilezas da anamnese e do exame físico, de tal forma que possa identificar lacunas clínicas que demandem uma investigação mais aprofundada e, logo, o seu encaminhamento para um médico especialista (Endocrinologista).

A identificação da macroglossia e sua correlação com a SAOS pelos médicos anteriores foram condutas certas, tendo em vista a relação causa-efeito entre os fatores. Contudo, uma investigação mais aprofundada da macroglossia não foi realizada, o que, aliada a evolução clínica da acromegalia, justificou a gradual perda de eficácia terapêutica do CPAP.

Nessa situação, fica clara a importância de uma investigação diagnóstica completa, que deve ser realizada por qualquer médico. Diante de um quadro nebuloso como esse, determinar os diagnósticos sindrômico, etiológico, topográfico e nosológico é algo imprescindível. O esclarecimento clínico-patológico não pode ser suspenso ou adiado frente a algumas respostas terapêuticas positivas, pois a doença de base ainda existe, devendo ela ser identificada e devidamente tratada.

No exame físico, faz-se notável como um achado tão característico e clássico como a fâcies acromegálica não foi identificado pelos outros especialistas que acompanharam o caso. Contudo, foi identificado pela Endocrinologista na primeira consulta e isso foi crucial para o seguimento da investigação diagnóstica. Vale ainda pontuar a não percepção dessas mudanças físicas pelo próprio paciente, o que é exposto pela literatura e devidamente esperado, uma vez que o curso da doença é crônico e insidioso [1].

Outro detalhe não valorizado no quadro, mas muito importante, foi o histórico de bócio adenomatoso. Sabe-se que a acromegalia tem uma relação bem estabelecida com as doenças nodulares tireoidianas, sejam elas difusas ou multinodulares, por estímulo hipertrófico da glândula [1],[2].

Em contraste à apresentação clínica, os resultados dos exames laboratoriais foram bem típicos da doença [6], [7]. Os hormônios envolvidos na sua fisiopatologia, e que são os pilares para o seu diagnóstico (GH e IGF-1), estavam indiscutivelmente aumentados. Além disso, evidenciou-se:

- (1) Redução dos hormônios sexuais masculinos (TT e TLC), caracterizando um hipogonadismo manifesto por alteração do vigor físico e social;
- (2) Hiperprolactinemia por provável desvio da haste hipofisária, devido ao valor < 200 ng/dL encontrado [1]; e
- (3) Dislipidemia decorrente das mudanças metabólicas no organismo, como hiperinsulinismo e resistência periférica à insulina.

No tangente aos resultados do exame de imagem (RM), fica evidente a cronicidade e atraso diagnóstico do quadro: um tumor de dimensões expressivas, já realizando efeito de massa em sua vizinhança. Quaisquer sequelas neurológicas e visuais que esse paciente viesse a desenvolver seriam consideradas negligências médicas, totalmente evitáveis com uma investigação e confirmação diagnóstica precoce. Apesar disso, o paciente negou quaisquer sintomas relacionados ao efeito de massa, o que contribuiu, mais uma vez, para a atipia do quadro.

Por fim, pode-se fazer menção à HPB identificada após a hipofisectomia. É descrito na literatura a associação entre a acromegalia e a HPB (por hipertrofia visceral), mas a próstata costuma envolver tão logo haja o controle da doença de base [4],[5]. No presente caso, a HPB foi diagnosticada um ano após a cirurgia curativa e a sua correlação com acromegalia não poderia ser atribuída exclusivamente ao diagnóstico, tendo em vista os valores estáveis e normais de GH e IGF-1 um ano após a remoção cirúrgica, bem como o resultado apresentado na RM de controle.

Assim, após uma análise completa e retrospectiva do caso, percebemos como havia uma variedade de sinais e sintomas que sugeriam a HD de acromegalia, mas que, pela sutileza e atipia da sua apresentação, dificultou a identificação por um profissional não especialista. O atraso nesse diagnóstico deve ser enfatizado, o qual só ocorreu aos 57 anos, sendo que a idade-média de diagnóstico da doença é aos 40-45 anos. O intervalo entre a primeira consulta com a Endocrinologista e a cirurgia terapêutica foi breve (3 meses apenas), o que possibilitou a reversão de todas as queixas do paciente.

7. CONCLUSÃO:

Apesar de a acromegalia ser uma doença de fácil compreensão nos livros-texto, sua ocorrência na prática clínica pode passar despercebida por um médico ou um profissional da saúde que não tenha uma visão mais técnica, acurada e experiente dessa patologia, principalmente em casos mais sutis e atípicos. A repercussão direta disso é o atraso diagnóstico e consequente evolução permissiva do quadro.

Assim, o questionamento quanto ao diagnóstico etiológico frente a casos de macroglossia, SAOS e bócio adenomatoso faz-se de suma importância - passível de ser realizado por todo médico. Com um diagnóstico precoce da doença, a instalação de complicações cardiovasculares e metabólicas, associadas a uma maior mortalidade, pode e deve ser evitada.

Frente ao exposto, e resgatando a pergunta introduzida no começo deste trabalho, fica claro que, sim, o Endocrinologista tem um papel fundamental para o manejo oportuno e efetivo da acromegalia. Porém, não exime-se de responsabilidade os demais médicos e profissionais de saúde, aos quais compete a responsabilidade de identificar as lacunas diagnósticas e, assim, encaminhar o caso para um especialista.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

[1] SNYDER, Peter J. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. UpToDate 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gonadotroph-and-other-clinically-nonfunctioning-pituitary-adenomas>>. Acesso em: 01 set. 2020.

- [2] UCHOA, Helena bandeira de Melo Paiva et al. Prevalência das doenças tireoidianas em pacientes com acromegalia: experiência de um centro brasileiro. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2013, vol.57, nº 9, pp.685-690. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n9/a03v57n9.pdf>>. Acesso em: 01 set. 2020.
- [3] FALUDI, André Arpad et al. Calculadora para Estratificação de Risco Cardiovascular. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2017/index.html>>. Acesso em: 01 set. 2020.
- [4] COLAO, Annamaria et al. Prostatic Hyperplasia: An Unknown Feature of Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998, vol.83, nº 3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506725/>>. Acesso em 01 set. 2020.
- [5] CORRÊA, Livia L et al. Prostatic disorders in acromegalic patients experience of a Brazilian center. International Brazilian Journal of Urology 2013, vol.39, pp.393-401. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382013000300393>. Acesso em 01 set. 2020.
- [6] MELMED, Shlomo; KATZNELSON, Laurence. Diagnosis of acromegaly. UpToDate 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-acromegaly/print?search=acromegalia&source=search_result&selectedTitle=1~88&usage_type>. Acesso em: 01 set. 2020.
- [7] BOGUSZEWSKI, César Luiz. O Laboratório no Diagnóstico e Seguimento da Acromegalia. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2002, vol 46, nº 1, pp.34-44. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abem/v46n1/a06v46n1.pdf>>. Acesso em: 01 set. 2020.

ANEXO I

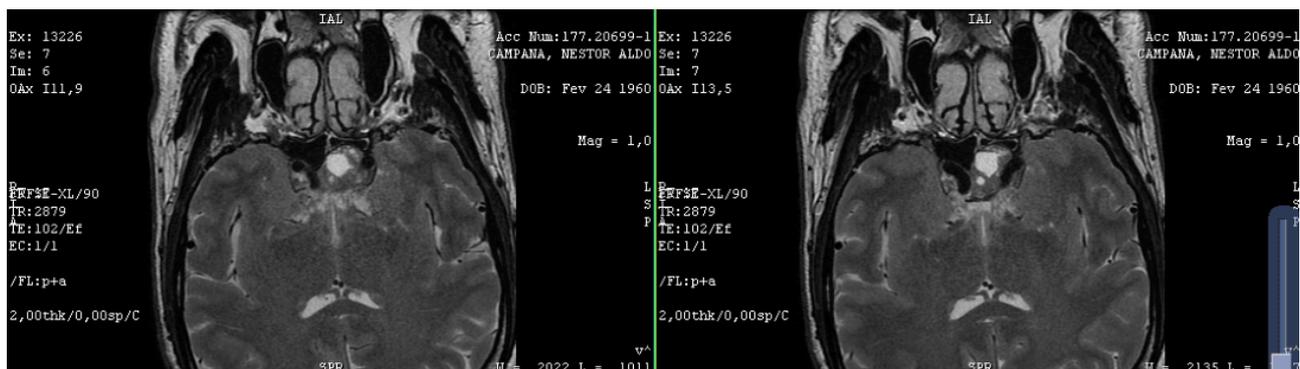


Figura 1.1: Corte Coronal: T2 Hipófise

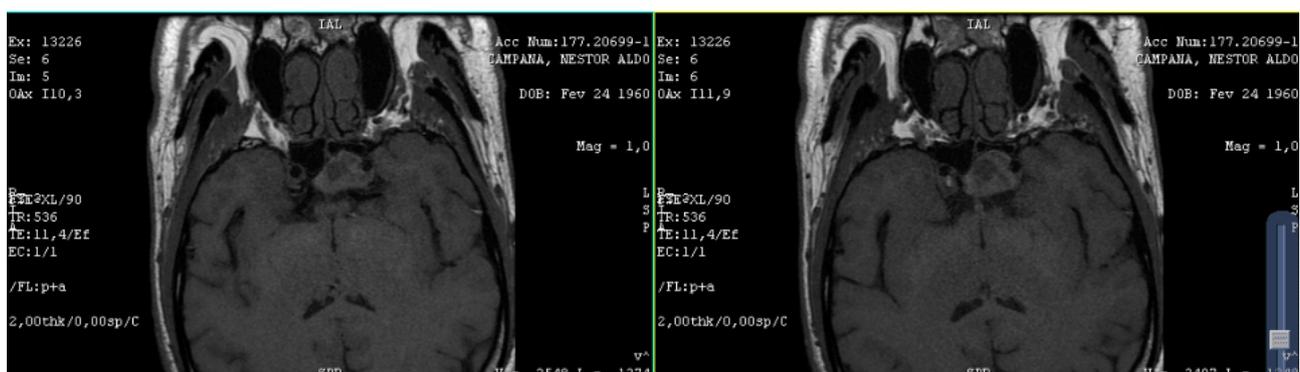


Figura 1.2: Corte Coronal: T1 Hipófise

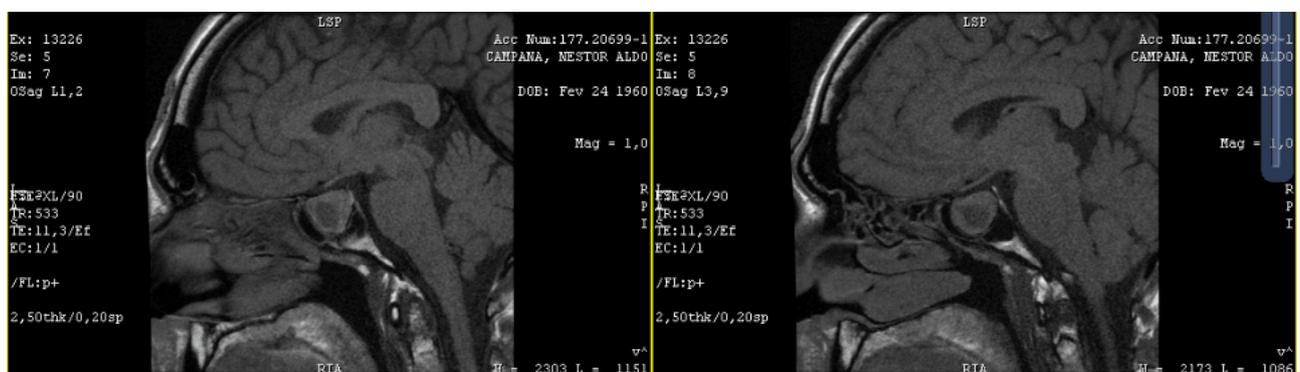


Figura 1.3: Corte Sagital - T1 Hipófise



Figura 1.4: Corte Coronal - Secção Hipófise

ANEXO II

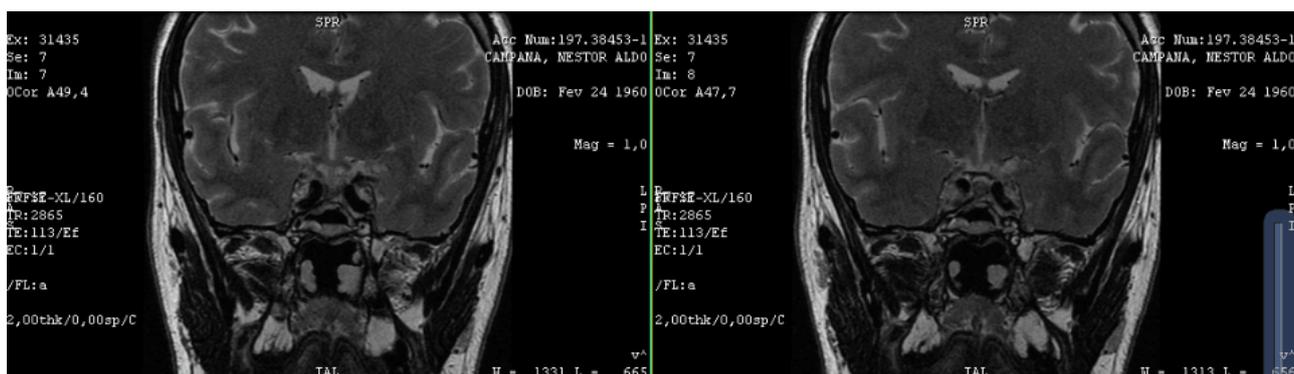


Figura 2.1: Corte Coronal: T2 Hipófise

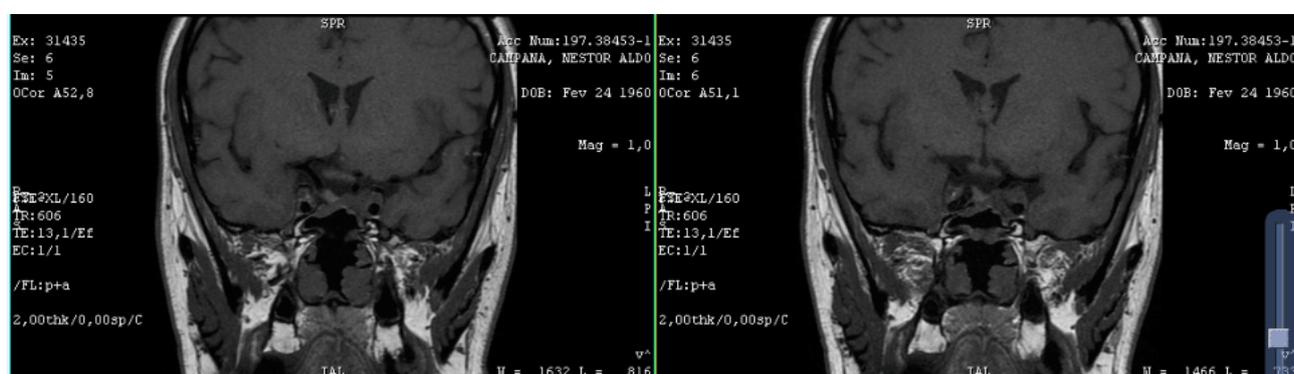


Figura 2.2: Corte Coronal: T1 Hipófise

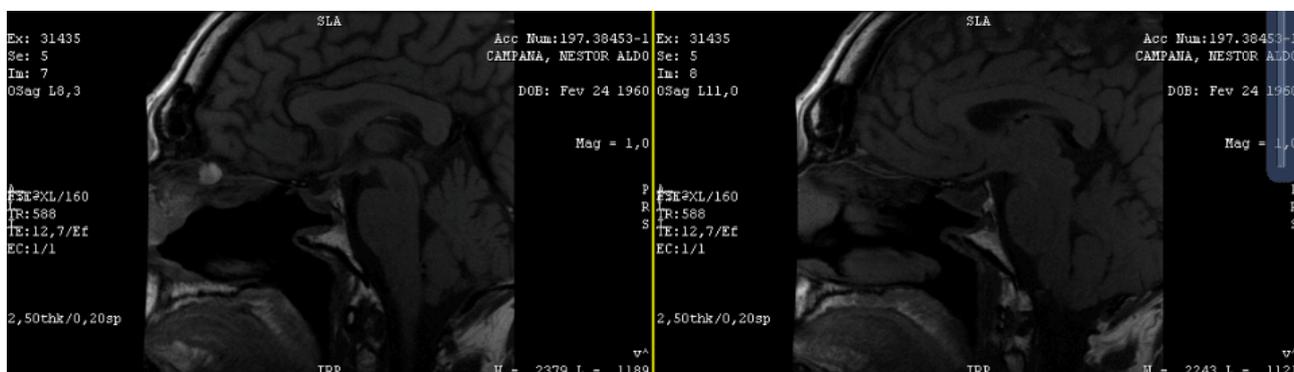


Figura 2.3: Corte Sagital - T1 Hipófise

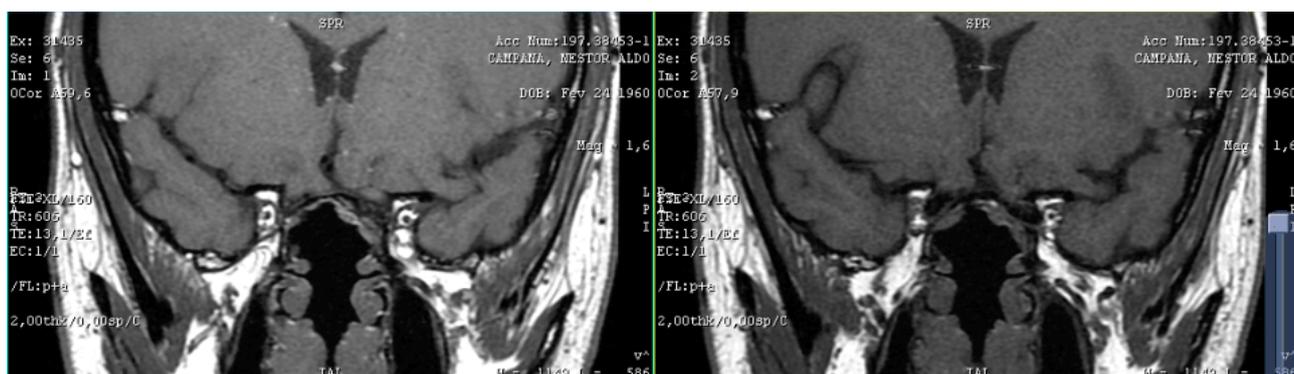


Figura 2.4: Corte Coronal - Secção Hipófise