

QUANDO O DIAGNÓSTICO ESTÁ NA CARA...

WHEN THE FACE TELLS THE DIAGNOSIS...

Autores:

João Teixeira Reis¹, Fabiana Peixoto², Maria Manuel Marques²

RESUMO

Introdução: A acromegalia é uma patologia rara caracterizada pelo aumento da hormona de crescimento e do fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1). Em mais de 95% dos casos é secundária a adenoma hipofisário. As manifestações clínicas são muito variadas, incluindo diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, síndrome de apneia obstrutiva do sono, artrite incapacitante, hiperhidrose, síndrome do túnel cárpico, entre outros. As alterações físicas típicas (aumento da região frontal, da largura e espessura das mãos e dos pés, do lábio inferior, prognatismo e alargamento nasal) são habitualmente insidiosas, condicionando atraso no diagnóstico.

Descrição do caso: Relata-se o caso de um doente de 54 anos com diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, com mau controlo glicémico e tensional e com alterações fenotípicas típicas de acromegalia, em que foi pedido doseamento de IGF-1. Este fator de crescimento revelou-se aumentado (867 ng/mL), o que elevou o índice de suspeição de acromegalia e motivou referenciação para consulta de Endocrinologia. Durante o acompanhamento hospitalar foram confirmados o diagnóstico e a presença de macro-adenoma da hipófise (12,5 mm x 17 mm). Após remoção do adenoma por cirurgia transfenoidal, o doente atingiu bom controlo glicémico e tensional.

Comentário: A acromegalia associa-se a uma mortalidade duas a três vezes superior à população geral. O atraso no diagnóstico é em média de cinco a dez anos e o tratamento atempado pode controlar ou evitar o desenvolvimento de comorbilidades. O diagnóstico precoce é a etapa fulcral para a redução da mortalidade. As alterações físicas típicas ou a presença de múltiplas comorbilidades características devem elevar o índice de suspeição, estando a prescrição de IGF-1 disponível nos Cuidados de Saúde Primários para a sua avaliação inicial.

Palavras-chave: acromegalia; fator de crescimento insulínico tipo 1; adenoma hipofisário produtor de hormona de crescimento

Keywords: *acromegaly; insulin-like growth factor I; growth hormone-secreting pituitary adenoma*

INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença progressiva decorrente de um aumento da hormona de crescimento (GH) e fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1).¹ Em mais de 95% dos casos deve-se a um adenoma hipofisário, mas em casos mais raros poderá ter origem em tumores neuroendócrinos, hipotalâmicos ou periféricos produtores de GH.² A maioria dos adenomas excretam unicamente GH, no entanto em cerca de 33% dos casos existe uma secreção mista de prolactina e GH.¹ Trata-se de uma patologia rara, com uma prevalência estimada de 2,8-13,7/100000 habitantes e caracteriza-se por um aumento desproporcional da estrutura esquelética, tecidos moles e órgãos.^{1,3}

As suas manifestações são muito variadas e dependem do tempo de evolução da doença, idade do paciente, tamanho do tumor e níveis de IGF-1 e

GH.⁴ As alterações da aparência física são muito sugestivas da doença. Entre elas temos o alargamento das mãos, pés, nariz, proeminência frontal, diastema, prognatismo ou má oclusão.^{1,4} O seu desenvolvimento pode ser muito indolente e impercetível durante vários anos para o doente, família e clínicos. Muitas das manifestações clínicas desta doença são comuns, tais como, artrite incapacitante (sobretudo joelhos, ancas e ombros), síndrome do túnel cárpico, hiperцифозе dorsal, hiperhidrose, apneia obstrutiva do sono, disfunção sexual, doença cardiovascular, nomeadamente hipertensão ou alterações do metabolismo glicídico.^{1,4-6} O efeito local do tumor pode ser causa de cefaleia, défice dos campos visuais, hipopituitarismo ou hiperprolactinemia.⁷ O espetro de alterações e a sua gravidade é muito variável, constituindo um verdadeiro desafio para o seu diagnóstico.

O reconhecimento precoce e tratamento atempado são essenciais para evitar o desenvolvimento de sequelas e reduzir a mortalidade destes doentes, pretendendo-se com este caso sensibilizar para o reconhecimento desta entidade nos Cuidados de Saúde Primários (CSP).

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Odisseia, ACeS Grande Porto III – Maia/Valongo

2. Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Odisseia, ACeS Grande Porto III – Maia/Valongo

DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino, de 54 anos, raça caucasiana, casado, com um filho de 27 anos e uma filha de 24 anos, pertencente a uma família nuclear, no estágio VI do ciclo de vida familiar de *Duvall* e classe social de *Graffar* II. Licenciado em engenharia eletrotécnica, diretor comercial de profissão. Apresentava como antecedentes pessoais de relevo diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HTA) diagnosticados em 2015 e encontrava-se medicado com perindopril + amlodipina 5 mg + 5 mg e metformina 500 mg *id.* O seu peso era de 122 kg e a sua estatura de 190 cm, com um índice de massa corporal (IMC) de 33,8 kg/m². Avó paterna com DM, sem outros antecedentes familiares de relevo. Negava hábitos de consumo alcoólico, tabágico ou outros consumos.

Em setembro de 2016 recorreu a consulta programada de DM e HTA, encontrava-se assintomático e relatava toma ocasional de metformina 500 mg prescrita na última consulta. Apresentava um estilo de vida sedentário, número de refeições inadequado e refeições ricas em hidratos de carbono. Justificava o seu estilo de vida com o elevado volume de trabalho e com viagens frequentes para o estrangeiro. Quando questionado, afirmava aumento do tamanho de calçado em comparação com o início da sua idade adulta e que não utilizava a aliança há vários anos por se ter tornado apertada e desconfortável.

O estudo analítico requisitado na consulta prévia demonstrava hemoglobina A1c (HbA1c) de 7,5% (abril de 2016) e ao exame objetivo apresentava pressão arterial de 146/100 mmHg, proeminência frontal, prognatismo, aumento do lábio inferior, alargamento nasal e aumento da largura e espessura das mãos (Figuras 1, 2 e 3).



Figura 1. Prognatismo e proeminência frontal.



Figura 2. Alargamento nasal e aumento do lábio inferior.



Figura 3. Aumento da largura e espessura das mãos.

Foram aconselhadas modificações de estilo de vida e foi incentivada a adesão à terapêutica. Face às comorbilidades do paciente e alterações físicas típicas foi considerada a hipótese de acromegalia. Neste sentido, além do doseamento de HbA1c, foi requisitado o doseamento de IGF-1 e agendada nova consulta em dois meses tendo em conta o mau controlo metabólico e tensional.

Em novembro de 2016 o utente regressou com o resultado do estudo analítico, revelando HbA1c de 7,7% (novembro de 2016) e IGF-1 de 867 ng/mL (valor de referência: 36-200 ng/mL). No consultório, o utente mantinha pressão arterial de 156/101 mmHg, embora referisse que os valores no domicílio rondavam em média os 130/80mmHg. Nesta consulta, foi realizada referenciação para a consulta de Endocrinologia num Centro Hospitalar do grupo III por suspeita de acromegalia, requisitada monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) e otimizada a dose de metformina para 1000 mg *bid.*

Em abril de 2017, o paciente apresentou novo estudo analítico com HbA1c de 9,3%, pressão arterial no consultório de 156/101 mmHg e referindo que não realizou o MAPA. Foi modificada a dose para perindopril + amlodipina 10mg + 5mg e após verificação de má adesão ao antidiabético oral, reforçou-se a sua importância e incentivaram-se modificações no estilo de vida.

Em maio de 2017, dirigiu-se à primeira consulta de Endocrinologia, onde foi requisitada a realização de estudo analítico para avaliação da função hipofisária, doseamento de GH após prova de tolerância oral à glicose (PTOG) e ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE).

No mês seguinte, em nova consulta de Endocrinologia, foi confirmado o diagnóstico de acromegalia com um valor de GH de 6,04 ng/mL duas horas após ingestão de 75 g de glicose (valor de referência: ≤ 1 ng/mL), o valor de IGF-1 era de 768 ng/mL e o restante estudo não revelava alterações de relevo. A RM CE revelou “Lesão expansiva hipofisária à direita com desvio para a esquerda da haste hipofisária (...) macro-adenoma com 12,5 mm x 17 mm. Insinua-se na cisterna supra-selar mas não tem repercussão sobre os nervos ou quiasma ótico”. Nesta consulta foi efetuada referência para a consulta de Neurocirurgia do mesmo hospital e foi iniciada terapêutica mensal com um análogo da somatostatina (octreotido).

O paciente foi observado por Neurocirurgia em julho de 2017 e foi proposto para intervenção cirúrgica. Após este período, em dezembro de 2017, apresentou melhoria marcada do controle metabólico com HbA1c de 6,3% e diminuição do IGF-1 para 533 ng/mL. A pressão arterial mantinha-se elevada no consultório, com um valor de 148/80 mmHg em março de 2018 nos CSP.

Em abril de 2018 foi submetido a ressecção endoscópica transfenoidal do adenoma hipofisário. A cirurgia decorreu sem intercorrências e foi suspenso o antidiabético oral em curso, tendo em vista uma possível melhoria do metabolismo glicídico com a remoção do adenoma.

Em julho de 2018, o valor de HbA1c era de 7,1% e o doseamento de GH de 3,47 ng/mL e de 1,11 ng/mL 2 horas após 75 g de glicose. Foi reiniciado octreotido mensal.

Na consulta de Endocrinologia em janeiro de 2019, apresentava pressão arterial de 150/100 mmHg, diminuição da tolerância oral à glicose, GH de 0,38 ng/mL e IGF-1 de 253 ng/mL. Foi indicada a reintrodução da metformina 1000 mg *bid* e aumento do perindopril + amlodipina para 10 mg + 10 mg.

No mesmo mês, o paciente dirigiu-se à consulta

programada nos CSP e apresentava bom controle glicêmico (HbA1c 6,6%) e tensional (130/87 mmHg), mantendo a terapêutica instituída na última consulta de Endocrinologia.

COMENTÁRIO

Entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da acromegalia cursam em média 5 a 10 anos.¹ Este atraso é condicionado pelo desenvolvimento insidioso das alterações somáticas e pelo fato de as suas manifestações clínicas serem muito comuns. Por este motivo, à data do diagnóstico, os adenomas hipofisários que causam a doença são frequentemente macroadenomas (> 10 mm), 96% dos casos demonstram alterações da aparência física e é comum a presença de comorbidades com impacto clínico, como a HTA e DM.^{8,9} Neste caso, a suspeita levantou-se após reconhecimento das alterações características da face, mãos e pés e da sua associação com DM e HTA. Apesar de a DM e HTA apenas terem surgido no ano prévio ao diagnóstico, as alterações físicas já contavam com maior tempo de evolução.

O exame inicialmente requisitado foi o IGF-1, devendo ser pedido tanto na presença de alterações fenotípicas, assim como, quando diferentes comorbidades típicas se associam.^{1,2,10} Caso o IGF-1 se encontre dentro dos intervalos de referência ajustados para o sexo e idade, exclui-se o diagnóstico de acromegalia.¹ O doseamento ocasional de GH não apresenta grande utilidade para o diagnóstico, pois os seus valores sofrem grande flutuação em resposta a estímulos fisiológicos.¹ No entanto, o seu doseamento após carga oral de 75g de glicose é o *gold standard* para o diagnóstico de acromegalia.^{1,2,10}

Os tratamentos disponíveis são a cirurgia, tratamento médico e a radioterapia, sendo frequente a associação entre eles.^{1,2,10} Quando possível, o tratamento cirúrgico é a primeira linha.^{1,2,10} Neste doente, foi iniciado octreotido previamente à cirurgia, o que poderá controlar o tamanho do adenoma e reduzir o risco cirúrgico em pacientes selecionados.^{11,12} A terapêutica médica também deve ser utilizada como coadjuvante se houver evidência de doença residual após a cirurgia.¹⁰

O objetivo do tratamento cirúrgico é a remissão cirúrgica da doença, definida pela normalização do IGF-1 e um valor de GH < 0,14 ng/mL 12 semanas após o procedimento.^{10,13} A remissão inicial após a cirurgia é > 85% nos microadenomas e de 40-50% nos macroadenomas.¹⁰ A longo prazo, a acromegalia é considerada controlada caso se obtenha a sua remissão bioquímica, determinada pela normalização do IGF-1 e GH < 1,0 ng/mL.¹³

Na ausência de tratamento, a acromegalia associa-se a um aumento da taxa de mortalidade duas a três vezes

superior ao da população geral, devendo-se sobretudo a doença cardiovascular.¹⁵ No entanto, o seu controlo bioquímico permite reduzir esta taxa para valores semelhantes ao da população geral.¹⁵ Além da redução da mortalidade, o controlo da doença pode resultar em melhoria parcial das comorbilidades cardiovasculares, respiratórias e músculo-esqueléticas.¹⁴ Contudo, o alargamento típico da estrutura óssea é irreversível.¹⁵

A HTA e a DM contribuem para a morbilidade cardiovascular na acromegalia, estando presentes em 35% e entre 16 a 56% dos casos, respetivamente.^{16,17} O excesso de IGF-1/GH leva a inúmeras alterações metabólicas que facilitam o desenvolvimento de DM e, entre elas, a insulinoresistência destaca-se como o principal mecanismo.^{17,18} A remissão cirúrgica da acromegalia pode levar à normalização do metabolismo glicídico em 23 a 58% dos pacientes com DM prévia à cirurgia, no entanto se já houver dano da célula B será mais provável a sua persistência.¹⁸ Os mecanismos que influenciam o aparecimento de hipertensão na acromegalia ainda não estão completamente clarificados.¹⁶ A literatura é inconsistente quanto à influência da remissão bioquímica da acromegalia sobre o perfil tensional.¹⁹ No nosso caso verificou-se uma melhoria do controlo metabólico e tensional após o tratamento médico e cirúrgico. Não existem indicações específicas quanto ao acompanhamento da HTA e DM na acromegalia, devendo ser utilizadas as linhas de orientação em vigor para cada uma destas patologias.

O atraso no diagnóstico condiciona uma exposição cumulativa a níveis elevados de IGF-1 e GH que, por sua vez, resultam no desenvolvimento de comorbilidades.²⁰ Uma vez que a maioria destas se revela irreversível ou apenas parcialmente reversível após controlo da acromegalia, o diagnóstico precoce e instituição da terapêutica são fundamentais para a prevenção de complicações a longo prazo.²⁰

Nos últimos anos não se têm verificado melhorias na precocidade do diagnóstico da acromegalia.⁸ O médico de família, sendo o primeiro ponto de acesso aos cuidados de saúde, apresenta um papel essencial para aumentar o reconhecimento desta doença, devendo considerar esta hipótese de diagnóstico. Para a sua exclusão, tem o doseamento de IGF-1 disponível nos CSP.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Dineen R, Sherlock M, Stewart PM. Acromegaly. *QJM*. 2016;110(7):411-20.
- 2- Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57-61.
- 3- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.
- 4- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398-.
- 5- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev*. 2010;31(3):301-42.
- 6- Kasuki L, Rocha PdS, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63:630-7.
- 7- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20.
- 8- Reid T, Post K, Bruce J, Kanibir M, Reyes-Vidal C, Freda P. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: Acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;72:203-8.
- 9- Lonser RR, Kindzelski BA, Mehta GU, Jane JA, Jr., Oldfield EH. Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4192-6.
- 10- Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
- 11- Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? *Endocr Pract*. 2015;21(6):668-73.
- 12- Li ZQ, Quan Z, Tian HL, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res*. 2012;40(2):517-24.
- 13- Bernabeu I, Aller J, Alvarez-Escola C, Fajardo-Montanana C, Galvez-Moreno A, Guillin-Amarelle C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):297-305.
- 14- Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1217-25.
- 15- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-57.
- 16- Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239-49.
- 17- Ferraù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:358-.
- 18- Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):8.
- 19- Claessen KMJA, Pereira AM, Biermasz NR. Outcome of complications in acromegaly patients after long-term disease remission. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2015;10(5):499-510.
- 20- Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):33-45.

CONFLITOS DE INTERESSE:

A autora Maria Manuel Marques pertence ao conselho científico da AIMGF Magazine. Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

João Alexandre Teixeira dos Reis
joaoatreis@gmail.com

RECEBIDO: 05 de dezembro de 2019 | ACEITE: 28 de março de 2020