

AVALIAÇÃO NEURORRADIOLÓGICA DO POLÍGONO DE WILLIS NO SEGUIMENTO DIAGNÓSTICO DA ACROMEGALIA

Guaracy Cavalcante de Albuquerque¹
Fabrícia de Farias Silva²
Caroline Moraes Amaral³
Sabrina de Melo Gomes³
George Robson Ibiapina⁴

RESUMO

A acromegalia é uma doença rara que, em mais de 98% dos casos, é secundária a um tumor pituitário benigno secretor de hormônio do crescimento (GH). A idade típica de apresentação da acromegalia é entre 30 e 50 anos. O crescimento lento do adenoma pituitário atrasa a procura por atenção médica em 5 a 10 anos. O risco relativo de mortalidade desses indivíduos em relação à população geral é de 2 a 3, sendo as principais causas de mortalidade as complicações cardiovasculares e respiratórias. A pesquisa é uma revisão bibliográfica enfatizando a avaliação da neuroimagem do polígono de Willis, dados clínicos, achados laboratoriais (GH e IGF-1) e presença de adenoma pituitário no exame de imagem. Um em cada seis pacientes com acromegalia é portador de aneurismas saculares da circulação intracraniana, demonstrando assim que acromegalia pode acarretar um aumento do risco de abrigar aneurismas intracranianos. A prevalência local e frequência dos aneurismas observados em casuísticas diferem do que é relatado na população em geral. A taxa de aneurismas vista em nossa revisão foi superior à população geral, sendo realizado exame de angiorressonância magnética (MRA) (38,5vs10%) e era ainda ligeiramente superior quando comparada à angiografia (38,5vs14-34%), mais de dois terços (67,5%) dos recém-diagnosticados com aneurismas foram localizados na circulação carotídea. O aumento da prevalência de aneurisma observada em nosso trabalho parece não ser consequência entre GH / IGF-1 com comorbidades. A maioria dos aneurismas foram detectados distantes do campo cirúrgico, excluindo o papel da cirurgia na sua formação. Nenhum estudo demonstrou uma correlação entre a formação de aneurisma e radioterapia, também não encontramos correlação entre tamanho e invasão dos adenomas e aneurismas. Portanto, uma avaliação neurorradiológica do polígono de Willis poderia ser considerada no seguimento diagnóstico da acromegalia.

Palavras-chave: Aneurisma cerebral. Acromegalia. Polígono de Willis.

¹ Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB. End.: Rua Antônio Lira, 458. Apto. 206. João Pessoa-PB. CEP: 58039-050. Tel: (83) 9626-8046. E-mail: guaraalbuquerque@hotmail.com.

² Graduando em Enfermagem na Faculdade Integrada Tiradentes – Maceió-AL.

³ Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB.

⁴ Médico endocrinologista. Professor chefe no serviço de Clínica Médica Hospital Governador Flávio Ribeiro Coutinho, Santa Rita-PB, Brasil.

INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença rara, mas certamente subdiagnosticada. De acordo com os estudos epidemiológicos na Europa, estima-se que ela tenha prevalência de 38 a 80 casos/milhão e incidência anual de 3 a 4 novos casos/milhão.^{1,2} Em contrapartida, um estudo belga mais recente sugeriu uma prevalência maior, de aproximadamente 13 casos por 100.000.³ A doença ocorre com igual frequência em homens e mulheres, podendo acontecer em qualquer idade, porém é mais comum entre 30 e 50 anos.⁴

É uma doença sistêmica crônica, decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH – growth hormone) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1 – insulin-like growth factor type 1).⁵

Clinicamente, a acromegalia caracteriza-se pelo surgimento de feições grosseiras e crescimento de extremidades e está associada à elevada morbimortalidade e redução média de 10 anos na expectativa de vida, em função de suas complicações sistêmicas, sendo as cardiovasculares e respiratórias as principais.^{6,7}

Aproximadamente 98% dos pacientes com acromegalia albergam um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma) que pode ser um adenoma de células puras de GH ou um adenoma misto com células de GH e prolactina (PRL). Cerca de 80% desses adenomas são macroadenomas (>10 mm) por ocasião do diagnóstico. Excepcionalmente, tumores ectópicos secretores de GH são a causa da acromegalia.^{8,9}

O presente estudo tem como objetivo destacar o fato de pacientes acromegálicos apresentarem um maior risco de desenvolvimento de

aneurismas saculares intracranianos e as relações possíveis com tratamentos anteriores ou concomitantes, fatores de risco vasculares e de parâmetros laboratoriais ou de características de imagem de adenomas secretores do GH.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter documental, sendo analisados artigos científicos de periódicos indexados nas bases de dados PubMed, Lilacs, Medline, Scielo, além de livros e revistas, pertinentes ao tema. Sendo selecionadas referências do ano de 1958 a 2011.

Esta pesquisa foi realizada no período de 25 de maio a 3 de junho de 2013. Os pesquisadores tomaram como alicerce, para a uniformização do presente estudo, as normas de publicação propostas pela Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ocorrência de aneurismas intracranianos é bem documentada. Em um estudo detalhado das artérias cerebrais em 5762 casos de necropsia, coletados entre 1914 e 1956, encontraram-se 32 (0,56%) casos de aneurisma que tinham permanecido clinicamente silenciosos.¹⁰

Analisaram-se angiografias carótídeas realizadas para tumor e doença vascular em 2.595 casos e foram encontrados aneurismas silenciosos em 0,27%. No entanto, apenas 27% das angiografias foram bilaterais, e a circulação vértebro-basilar não foi definida.¹¹

A prevalência de aneurisma da região selar é de 1-2%. A prevalência da coexistência de adenomas hipofisários e aneurisma cerebral é

mais elevada que em outros tipos de tumores cerebrais benignos e em relação à população geral. Aproximadamente, 50% desses pacientes têm acromegalia, sugerindo que altos níveis de GH e IGF-1 ou seus efeitos biológicos possam estar implicados na gênese do aneurisma.¹²

O diagnóstico de tais aneurismas é incidental e ocorre durante a investigação pré-operatória para adenomas hipofisários. No entanto, diferentes apresentações clínicas podem ocorrer como resultado da hemorragia do aneurisma. Erros de diagnóstico desta doença podem ter consequências hemorrágicas catastróficas. Sendo prudente na coexistência de adenoma hipofisário e aneurisma cerebral que o tratamento seja realizado em duas etapas, sendo a abordagem do aneurisma a primeira etapa, para evitar potencial sangramento, e o adenoma de hipófise em um segundo tempo.¹²

Em um estudo publicado em fevereiro de 2011, foram avaliados 161 pacientes encaminhados ao ambulatório. Destes, 152 participaram do estudo entre novembro de 2009 a março de 2010, sendo a média de idade dos pacientes de 57 anos, com variação entre 21 a 88 anos, e a prevalência de 82 mulheres. Nenhum paciente possuía história familiar de aneurisma ou sangramento. Dois pacientes que sangraram previamente foram considerados na análise da associação entre aneurismas e ressonância magnética ou exames laboratoriais, porém foram excluídos do cálculo da prevalência e distribuição de aneurismas, para evitar vies de seleção.¹³

Entre abril e setembro de 2010, foram feitos exames de Angiorressonância Magnética (MRA) de 71 pacientes, com idade média de 49 anos, sendo 43 mulheres atendidas no serviço por cefaleia ou déficit

nerológico focal transitório (controles positivos). Ambos os grupos analisados pelos mesmos neurorradiologistas. Avaliaram, nestes pacientes, as características do adenoma, sendo que 44 pacientes apresentaram adenomas menores que 10 mm (microadenoma); 96 apresentaram adenoma maior que 10 mm (macroadenoma); e 12 pacientes não tinham as imagens disponíveis. 57 não apresentavam invasão de seio cavernoso (SC) e 59 apresentavam; 85 apenas com adenoma de células puras de GH e 30 com adenoma misto (GH e prolactina); e 37 pacientes não apresentam o histopatológico disponíveis.¹³

Um total de 149 pacientes foi submetido à MRA; três pacientes, devido à claustrofobia e um devido o uso de marcapasso foram submetidos à angiotomografia (CTA). A MRA realizou cortes de 0.5 mm e não usou contraste, exames analisados por dois neurorradiologistas, não tendo estes, conhecimento dos dados clínicos e informações em relação ao tratamento anterior ou atual dos pacientes. Na triagem inicial, dependendo das características do aneurisma ou condições dos doentes, realizaram CTA ou angiografia para determinar conduta terapêutica.

As variáveis consideradas para a análise estatística deste estudo apresentou um nível de significância fixado em $P < 0,05$ (Fisher teste exato). Sendo assim, realizados no total 148 MRA, 02 CTA e 28 dos 150 pacientes, apresentaram um ou mais aneurismas saculares intracranianos. A CTA não confirmou 02 aneurismas e identificou 02 outros não vistos a MRA. 26 pacientes (17.3%) com idade média de 59 anos, sendo 19 mulheres, apresentaram aneurismas intracranianos. Os pacientes acromegálicos apresentaram uma prevalência significativamente maior

em comparação com os controles (26 de 150 vs 5 de 71; $P < 0,05$) que persistiu a considerar pacientes acromegálicos e controles positivos acima de 40 anos (25 de 126 vs 5 de 52, $p < 0,05$). 16 pacientes (10.7%) apresentaram um único aneurisma; 07 pacientes apresentaram 02 aneurismas; em 02 pacientes foram detectados 03 aneurismas; e um paciente apresentou 04 aneurismas. Dos 40 aneurismas, 27 (67.5%) localizavam-se na artéria carótida interna; destes 27, 09 intracavernosa sem relação com lado do adenoma; 06 (15%) deles na artéria cerebral anterior, 07 (17%) na artéria cerebral média, porém nenhum encontrado na circulação vertebrobasilar.¹³

Pacientes com invasão do SC não tiveram incidência de aneurismas aumentada em relação aos sem invasão (6 de 59 vs 9 de 57). Não houve correlação entre aneurismas e invasão de seio e aneurismas e segmento da carótida interna intracavernosa. A análise unilateral variada mostrou relação com aneurisma intracraniano e GH no início ($p < 0,05$) e tendência para um pobre controle da doença ($p < 0,06$), a pressão arterial sistólica elevada ($p < 0,06$). Nenhum outro parâmetro clínico, laboratorial ou de imagem associou-se a aneurismas.¹³

A acromegalia acarreta aumento de risco para aneurismas intracranianos. Além disto, esta condição pode contribuir, junto a outras comorbidades, com o aumento da mortalidade cerebrovascular observada nesses pacientes. A prevalência, localização e frequência de múltiplos aneurismas observados na casuística dos controles positivos. A prevalência de aneurismas na população geral é de 0.4 a 6%, dependendo do método utilizado para diagnóstico. Os aneurismas em 67.5% encontraram-se na artéria carótida

interna, 15% na artéria cerebral anterior e 17.5% na artéria cerebral média. Já na população geral, os aneurismas encontram-se em 23-42% dos casos na artéria carótida interna, 24% e 30% nas artérias cerebrais anterior e média, respectivamente.¹³

Tratando-se dos níveis de GH e fatores de risco vasculares, a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia são conhecidos por induzir alterações em parede do vaso e associação com acromegalia, porém, neste estudo não foi encontrado correlação significativa. O GH afeta diretamente a parede do vaso, altera turnover de colágeno tipo I e III, degenerando a parede do vaso, havendo uma correlação positiva entre GH e aneurisma e, portanto, uma plausível explicação para a maioria dos aneurismas serem intracavernosos. Em relação à cirurgia transesfenoidal e a radioterapia que causam lesão e induz fenômenos vasculares, respectivamente, neste estudo não foi detectado qualquer relação da cirurgia e radioterapia com aneurismas saculares intracranianos.¹³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo documenta um aumento da prevalência de aneurismas intracranianos em pacientes acromegálicos, apoiando as nossas observações clínicas de um risco aumentado de hemorragia nestes doentes.

Uma avaliação neurorradiológica do polígono de Willis poderia ser considerada no seguimento diagnóstico da acromegalia. Estes aneurismas não parecem estar correlacionados às comorbidades, cirurgia anterior hipofisária, radioterapia ou às características de imagem do adenoma, no entanto, a ligação com

excesso de GH é evidente e garante investigação mais aprofundada.

NEURORADIOLOGICAL EVALUATION OF WILLIS' POLYGON IN ACROMEGALY FOLLOWING DIAGNOSIS

ABSTRACT

Acromegaly is a rare disease, that in more than 98 per cent of the cases, results when the pituitary gland produces excess growth hormone (GH), caused by a GH-secreting pituitary tumor. It occurs between 30 and 50 years of age. The slow growth of the pituitary adenoma delays the demand for medical attention in 5 to 10 years. The relative risk of mortality of these patients compared to the population in general is 2-3, being the main causes of mortality cardiovascular and bronchial troubles. Performed a literature review emphasizing the evaluation of the neuro image of the circle of Willis, clinic data, laboratory findings (GH and IGF-1) and the presence of the pituitary adenoma in the image exam, one of six patients with acromegaly were carriers of saccular aneurysms of the intracranial circulation, demonstrating that acromegaly may cause an increasing risk of harboring intracranial aneurysms. The local prevalence and frequency of aneurysms observed in casuistries differ from what is reported by the population in general. The aneurysms rate evidenced in our study was higher than those of the general population detected by magnetic resonance angiography (MRA) (38,5vs10%) and was still slightly higher when compared to the angiography exam results (38,5vs14-34%). More than two thirds (67,5%) of newly diagnosed patients with aneurysms were located in the carotid circulation. The increasing prevalence of aneurysm observed in our study seems to be due between GH/IGF-1 with comorbidities. Most of the aneurysms were detected away from the surgery field, excluding the role of the surgery in its formation. No study has showed a correlation between the formation of aneurysm and radiotherapy. We didn't find any correlation between the size and the invasion of the adenomas and aneurysms either. Therefore, an evaluation neuroradiological of the circle of Willis might be considered in the diagnosis of the acromegaly.

Key-words: Cerebral Aneurysm. Acromegaly. Circle of Willis.

REFERÊNCIAS

1. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980; 12:71-9.
2. Etxabe J, Gaztambide P, Vasquez JA. Acromegaly: na epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993; 16:181-7.
3. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4769-75.
4. Melmed S. Acromegaly – pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009; 119:3189-202.

5. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocr Pract.*2011; 17 Suppl 4:1-44.
6. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:101-22.
7. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.*2004;25(1):102-52.
8. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:257-66.
9. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9:1-11.
10. Housepian E M, Pool JL. A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the Presbyterian Hospital 1914-1956. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 1958;17:409-23.
11. Du Boulay GH. Some observations on the natural history of intracranial aneurysms. *British Journal of Radiology.* 1965;38:721-57.
12. Júnior LS, Cukiert A, Nogueira KC, Huayllas MKP, Liberman B. Intracranial Internal carotid aneurysm coexisting with GH-secreting pituitary adenoma In an acromegalic patient. Departments of Neurosurgery and Endocrinology. Hospital Brigadeiro and Clínica Neuroendócrina de São Paulo, São Paulo SP, Brazil.
13. Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani G, et al. Increased Rate of Intracranial Saccular Aneurysms in Acromegaly: An MR Angiography Study and Review of the Literature *J. Clin. Endocrinol. Metab.* May 2011, [acesso em: 28 maio 2013]; 96(5):1292–300. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org//subscriptions/>.

Recebido em: 10.06.13

Aceito em: 29.10.13