



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Ensino**  
**Programa de Residência Médica em Patologia**

**LAURA FONSECA BOTELHO**

**TUMORES DA PITUITÁRIA ASSOCIADOS À ACROMEGALIA**

**Rio de Janeiro**  
**2023**

**LAURA FONSECA BOTELHO**

**TUMORES DA PITUITÁRIA ASSOCIADOS À ACROMEGALIA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Patologia

Orientadoras: Prof. Dra. Ana Lucia Amaral  
Eisenberg e Prof. Dra. Leila Maria Cardão  
Chimelli

Revisão: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

B748t Botelho, Laura Fonseca.

Tumores da pituitária associados à acromegalia / Laura Fonseca Botelho. – Rio de Janeiro, 2023.

23 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso – Programa de Residência Médica em Patologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2023.

Orientadoras: Prof<sup>ª</sup> Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg e Prof<sup>ª</sup> Dra. Leila Chimelli  
Revisora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Shirley Burburan

1. Acromegalia. 2. Tumores da pituitária. 3. Fator de transcrição PIT-1. 4. Biologia molecular. 5. Genética. 6. Epigenética. I. Eisenberg, Ana Lúcia Amaral (Orient.) II. Chimelli, Leila Maria Cardão (Orient.) III. Burburan, Shirley (Rev.) IV. Instituto Nacional de Câncer. V. Título.

CDD 616.99447

**LAURA FONSECA BOTELHO**

**Tumores da Pituitária Associados à Acromegalia**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer  
como requisito parcial para a conclusão do Programa de  
Residência Médica em Patologia

Aprovado em:

Banca examinadora:

---

Ana Lucia Amaral Eisenberg

---

Leila Maria Cardão Chimelli

Rio de Janeiro

2023

## RESUMO

BOTELHO, Laura Fonseca. **Tumores da pituitária associados à acromegalia.** Trabalho de Conclusão de curso (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

A acromegalia consiste num aumento persistente do hormônio de crescimento (GH) e em 98% dos casos é causada por um Adenoma de hipófise produtor de GH (ou Tumores neuroendócrinos da pituitária, principalmente os de linhagem PIT 1). Tumores neuroendócrinos da pituitária da linhagem fator de transcrição - PIT1 podem ser somatotróficos, mamossomatotróficos, Misto lactotrófico-somatotrófico, tumor de células tronco acidófilo e pluri-hormonais imaturos e maduros, alvos deste estudo. Mecanismos genéticos e epigenéticos, principalmente dos genes Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN1), Caderina 23 (CDH23) e o gene Guanine Nucleotide-Binding Protein Alpha Stimulating Activity Polypeptide (GNAS) estão relacionados a tumorigênese dos Adenomas somatotróficos. Através da morfologia e estudos moleculares é possível determinar o subtipo histológico mais fidedigno e assim a melhor conduta terapêutica e de acompanhamento.

Palavras-chave: acromegalia; biologia molecular; epigenéticas; fator de transcrição PIT-1; genética; tumores da pituitária.

## ABSTRACT

BOTELHO, Laura Fonseca. **Pituitary tumors associated with acromegaly**. Final paper (Medical Residency in Pathology) – Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Acromegaly consists of a persistent increase in GH and in 98% of cases is caused by a GH-producing pituitary adenoma (or pituitary neuroendocrine tumors, mainly those of the PIT 1 lineage). Pituitary neuroendocrine tumors of the PIT1 lineage can be somatotrophic, mammosomatotrophic, mixed lactotrophic-somatotrophic, stem cell acidophilic and immature and mature plurihormonal, the targets of this study. Genetic and epigenetic mechanisms, especially in the MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1), CDH23 (Cadherin 23) and GNAS (Guanine Nucleotide-Binding Protein Alpha Stimulating Activity Polypeptide) genes, are related to the tumorigenesis of somatotrophic adenomas. Through morphology and molecular studies we are able to determine the most reliable histological subtype and thus the best therapeutic and follow-up approach.

Keywords: acromegaly; epigenomics; genetics ; molecular biology; pituitary neoplasms; transcription factor PIT-1.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Adenomas hipofisários somatotróficos	6
Figura 2	Adenoma misto lactotrófico-somatotrófico e mamossomatotrófico	8
Figura 3	Adenomas hipofisários PIT-1 Pluri-hormonal imaturo, maduro e de células tronco acidófilo	9

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais genes envolvidos na tumorigênese dos adenomas somatotróficos	3
----------	---	---

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIP	Aryl hydrocarbon receptor interacting protein
AS	Análogos da somatostatina
CAM 5.2	Citoqueratina de baixo peso molecular
CDH23	Caderina 23
GATA3	Fator de Transcrição GATA 3
GH	Growth Hormone
GNAS	Guanine nucleotide-binding protein Alpha stimulating activity polypeptide
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina C
MEN1	Multiple endocrine neoplasia type 1
PIT-1	Fator de transcrição específico da pituitária
PRL	Prolactina
RE	Receptor de Estrogênio
SSTR2	Receptor de somatostatina tipo 2
SSTR5	Receptor de somatostatina tipo 5
S- $\alpha$	Subunidade alpha
TSH	Hormônio tireoestimulante

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>GENÉTICA .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>ADENOMA SOMATOTRÓFICO SUBTIPO DENSAMENTE GRANULAR .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>ADENOMA SOMATOTRÓFICO SUBTIPO ESPARSAMENTE GRANULAR....</b>	<b>5</b>
<b>2.4</b>	<b>ADENOMA MAMOSSOMATOTRÓFICO.....</b>	<b>6</b>
<b>2.5</b>	<b>ADENOMA MISTO SOMATOTRÓFICO-LACTOTRÓFICO.....</b>	<b>7</b>
<b>2.6</b>	<b>PLURI-HORMONAL IMATURO .....</b>	<b>8</b>
<b>2.7</b>	<b>PLURI-HORMONAL MADURO.....</b>	<b>9</b>
<b>2.8</b>	<b>TUMOR DE CÉLULAS-TRONCO ACIDÓFILO.....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>12</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>13</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia consiste num aumento persistente do hormônio de crescimento (GH), o que implica em uma elevada produção de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina C (IGF-1), principalmente pelo fígado. Em 98% dos casos a doença é causada por um Adenoma de hipófise produtor de GH (ou Tumores Neuroendócrinos da Pituitária), que ocorrem principalmente na faixa de 30 a 50 anos de idade, sem predileção pelo gênero, com uma incidência de aproximadamente 10 casos por 1 milhão de indivíduos, com uma clínica decorrente do aumento do IGF-1 e/ou da compressão de estruturas adjacentes na região selar. A falta do diagnóstico e devido tratamento podem levar a complicações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e neoplásicas, que elevam a taxa de morbimortalidade dessa população, sendo normalizada com propedêutica e terapêutica adequadas (Vieira Neto *et al.*, 2011).

O tratamento é realizado na maioria das vezes por uma ressecção cirúrgica transesfenoidal, sendo que em 50% dos casos a cirurgia não será suficiente para controle da doença, sendo necessária terapia adjuvante com Análogos da Somatostatina (AS), de primeira ou segunda linha, baseados na expressão imunohistoquímica na membrana das células neoplásicas ao anticorpo anti receptores de somatostatina, SSTR2 e SSTR5 e em alguns casos de tumores mais agressivos ou resistentes aos análogos da somatostatina, é o utilizado o Pegvisomant, antagonista do receptor de GH (Gadelha *et al.*, 2017).

Radiologicamente os adenomas de hipófise secretores de GH tem uma tendência de extensão inferior, em direção ao diafragma e invasão do seio cavernosos em até 30% dos casos e raramente se estendem para a cisterna óptico-quiasmática levando à deformação do quiasma óptico em apenas 17,8% dos casos (Potorac *et al.*, 2015).

Tumores Neuroendócrinos da Pituitária da linhagem PIT1, podem ser somatotróficos, mamossomatotróficos, Misto lactotrófico-somatotrófico, tumor de células tronco acidófilo e pluri-hormonais imaturos e maduros, alvos deste estudo e outros como lactotróficos, tireotróficos que possuem características clínico-patológicas distintas, sendo então o seu diagnóstico correto essencial para que haja um seguimento clínico adequado (Mete; Asa, 2013; Potorac *et al.*, 2015).

A relevância deste estudo consiste na revisão da literatura atual para melhor compreensão das características inerentes a cada subtipo de tumores hipofisários de linhagem PIT-1 e uma melhor prática histopatológica na análise destes.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 GENÉTICA

Estudos têm identificado mutações em diferentes genes, como o gene AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein), que está associado a uma predisposição hereditária para o desenvolvimento desses adenomas. Outras alterações genéticas também foram encontradas em genes envolvidos na regulação do ciclo celular e no controle do crescimento celular, como os genes MEN1, CDH23 e o gene GNAS (guanine nucleotide-binding protein alpha stimulating activity polypeptide). Essas alterações podem levar ao aumento da produção de hormônio do crescimento pelos tumores.

Além de alterações genéticas, as alterações epigenéticas também desempenham um papel importante no desenvolvimento dos adenomas hipofisários somatotróficos. O mecanismo epigenético não envolve mudanças na sequência do ácido desoxirribonucleico (ADN), mas sim modificações químicas que afetam a expressão gênica, sendo o principal envolvido na tumorigênese da hipófise, a metilação do ADN, que é uma modificação química que regula a atividade dos genes. A metilação no qual alterações dos dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina (CpG) bloqueiam a expressão gênica, os principais genes envolvidos neste mecanismo e associados aos adenomas somatotróficos encontram-se listados na tabela 1 (Bl *et al.*, 2017; CHANG *et al.*, 2021).

**Tabela 1** — Principais Genes envolvidos na tumorigênese dos adenomas somatotróficos

Gene	Nome
GNAS	Subunidade ativadora de nucleotídeos de guanina
PTTG1	Pituitary tumor-transforming gene-1
STAT3	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3
CDH23	Relacionado com a caderina 23
IGSF1	Membro 1 da superfamília das imunoglobulinas
SLC20A1	Família 20 de transportadores de soluto Membro 1
PRDM2	Domínio PR/SET 2

SSTRs e DRDs	Receptores de somatostatina (SSTR1-5) e receptores de dopamina (DRD1-5)
PRDM2	Proteína de dedo de zinco com domínio PR2
GADD45g	Parda do crescimento e indução de danos no ADN Gamma
RASSF1A	Membro da família 1 do domínio de associação de RAS

Fonte: CHANG, M. et al. Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 26 jan. 2021.

As alterações genéticas e epigenéticas são fatores importantes no desenvolvimento dos adenomas hipofisários somatotróficos, e ocorrem em uma maior frequência quando comparados a outros adenomas.

## **2.2 ADENOMA SOMATOTRÓFICO SUBTIPO DENSAMENTE GRANULAR**

### **2.2.1 Aspectos gerais**

É o subtipo de adenoma hipofisário mais associado à acromegalia, ocorrendo em uma média de idade de 50 anos. Os pacientes possuem altos níveis de IGF-1 e sinais acromegálicos exuberantes.

### **2.2.2 Aspectos radiológicos**

Apresenta um sinal hipointenso em T2 à Ressonância magnética.

### **2.2.3. Aspectos morfológicos**

Estes tumores têm um arranjo arquitetural difuso, com células monótonas, de citoplasma abundante, denso e eosinofílico. (Fig. 1A)

### **2.2.4 Imuno-histoquímica**

Positividade difusa com o GH (fig. 1B), subunidade- alpha (S- $\alpha$ ) e citoqueratina de alto peso molecular (CAM 5.2) com padrão de marcação perinuclear (Fig. 1C).

### **2.2.5 Tratamento e prognóstico**

Possuem uma boa resposta ao tratamento medicamentoso com análogos da somatostatina.

## **2.3 ADENOMA SOMATOTRÓFICO SUBTIPO ESPARSAMENTE GRANULAR**

### **2.3.1 Aspectos gerais**

Estes tumores ocorrem em 15-30% dos pacientes acromegálicos em uma média de idade menor que 50 anos, possuem uma clínica menos exuberante e níveis de IGF-1 menores quando comparados aos adenomas somatotróficos densamente granulares.

### **2.3.2 Aspectos radiológicos**

Possui sinal hiperintenso e T2 à ressonância magnética. Estes tumores apresentam um crescimento mais rápido e tamanhos maiores ao diagnóstico.

### **2.3.3 Aspectos morfológicos**

Arranjo arquitetural difuso, com células pouco coesas que possuem citoplasma cromóforo e núcleos com nucléolo conspícuo e muitas vezes indentados, devido à acomodação dos corpos fibrosos, que são agregados de queratina justanucleares e intracitoplasmáticos. Para o diagnóstico de Adenoma somatotrófico esparsamente granular, é necessária a identificação de corpos fibrosos em mais de 70% das células neoplásicas (Fig.1D).

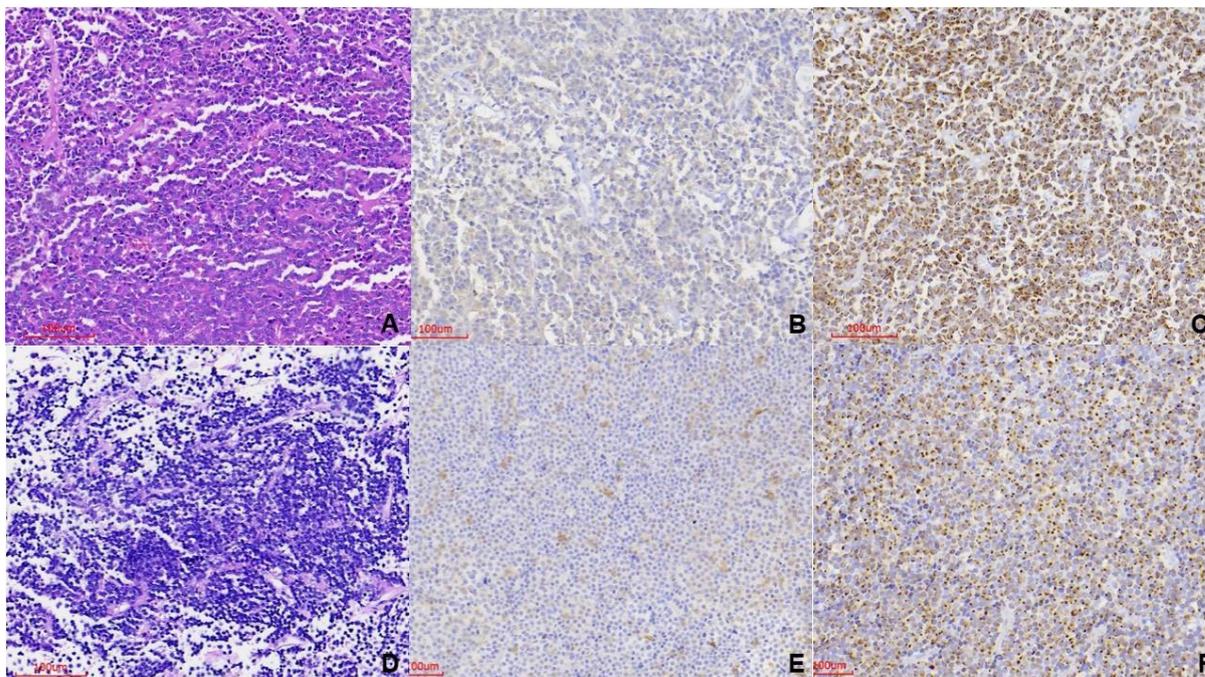
### **2.3.4 Imuno-histoquímica**

Positividade fraca e focal para o GH (Fig.1E), subunidade-alpha (S- $\alpha$ ) negativa; CAM 5.2: Realça os corpos fibrosos em mais de 70% das células (Fig.1F); e-caderina negativa (ASA *et al.*, 2022).

### **2.3.5 Tratamento e prognóstico**

Resistentes ao tratamento com AS. Utilizados em alguns casos o *Pegvisomant* – antagonista do receptor de GH (METE; ASA, 2013).

**Figura 1** — Adenomas hipofisários somatotróficos



Subtipo densamente granular (1A-aspectos morfológicos à coloração pela hematoxilina e eosina; 1B - Marcação fraca e difusa do GH, 1C - Padrão de marcação densamente granular, perinuclear com o CAM 5.2); Subtipo esparsamente granular (1D - Morfologia; 1E - Marcação multifocal com o GH; 1F - Padrão de marcação puntiforme paranuclear com o CAM 5.2).

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Leila Chimelli.

## **2.4 ADENOMA MAMOSSOMATOTRÓFICO**

### **2.4.1 Aspectos gerais**

Ocorrem em pacientes mais jovens, com pico de incidência na quarta década de vida. Podem apresentar além da clínica de acromegalia, clínica de hiperprolactinemia com altos níveis de prolactina sérica e suas consequências, tais como galactorreia (Fig.2A)(Lv *et al.*, 2019).

### **2.4.2 Aspectos radiológicos**

Possuem tamanhos menores, sinal hipointenso em T2 com menor frequência de invasão do seio cavernoso (Mete; Asa, 2013; Potorac *et al.*, 2015)

### **2.4.3 Aspectos morfológicos**

População única de células neoplásicas, monomórficas com citoplasma denso e eosinofílico, similares aos adenomas lactotróficos secretores de prolactina.

#### **2.4.4 Imuno-histoquímica**

Possuem positividade para GH e PRL na mesma célula e CAM 5.2 (padrão perinuclear), S- $\alpha$  (positivo), possuem ainda positividade para Receptor de Estrogênio, assim como os lactotróficos (Asa *et al.*, 2022).

#### **2.4.5 Tratamento e prognóstico**

Apresentam uma boa resposta à ressecção cirúrgica.

### **2.5 ADENOMA MISTO SOMATOTRÓFICO-LACTOTRÓFICO**

#### **2.5.1 Aspectos gerais**

Clínica de acromegalia e hiperprolactinemia, comparados aos puros, possuem maiores níveis de IGF-1 e PRL.

#### **2.5.2 Aspectos radiológicos**

Quando diagnosticados geralmente possuem tamanhos maiores, invadem o seio cavernoso em até 40% dos casos.

#### **2.5.3 Aspectos morfológicos**

Apresenta dupla população de células distintas. Cada população de células tumorais pode ser densamente ou esparsamente granular, sendo a combinação mais comum entre um componente somatotrófico densamente granular e um componente lactotrófico esparsamente granular (Fig. 2)(Asa *et al.*, 2022).

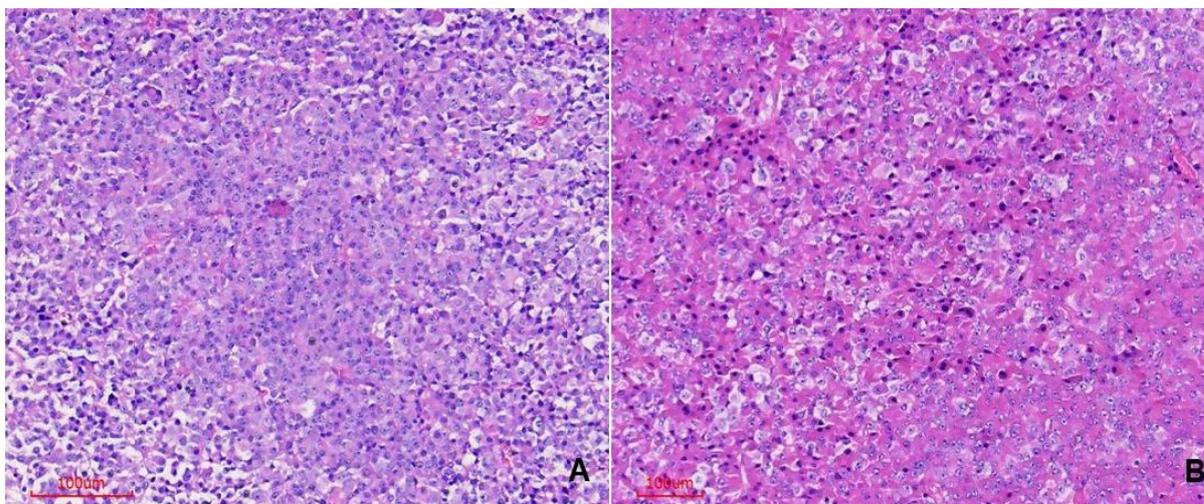
#### **2.5.4 Imuno-histoquímica**

Componente somatotrófico: GH positivo (marcação a depender do subtipo); S- $\alpha$  (variável) e PRL (marcação a depender do subtipo)(Asa *et al.*, 2022).

#### **2.5.5 Tratamento e prognóstico**

Possuem uma chance maior de invasão de estruturas adjacentes à região selar.

**Figura 2** — Adenoma mamossomatotrófico e misto lactotrófico-somatotrófico



A. Aspectos morfológicos à coloração pela hematoxilina e eosina do adenoma mamossomatotrófico, evidenciando população monomórfica de células; B. Aspectos morfológicos à coloração pela hematoxilina e eosina do adenoma misto somatotrófico-lactotrófico, evidenciando dupla população celular.

Fonte: Acervo pessoal da Dra. Leila Chimelli

## **2.6 PLURI-HORMONAL IMATURO**

### **2.6.1 Aspectos gerais**

São tumores que geralmente, são clinicamente não funcionantes, mas podem apresentar acromegalia, hipertireoidismo e hiperprolactinemia.

### **2.6.2 Aspectos radiológicos**

São mais agressivos e invadem estruturas adjacentes (seio cavernoso, clivus) com maior frequência. São lesões maiores ao diagnóstico, com direções de crescimento tanto superior quanto inferior.

### **2.6.3 Aspectos morfológicos**

Apresentam morfológicamente células poligonais e focalmente podem se apresentar levemente fusiformes, com citoplasma cromóforo. Apresentam pseudoinclusões nucleares e grande anisocoria. (Fig. 3-A)

### **2.6.4 Imuno-histoquímica**

A marcação para PIT-1 é variável. Mostram-se positivos para mais de um hormônio de linhagem PIT1 (GH e PRL com associação ao RE e/ou TSH com associação ao GATA-3), que confere a sua denominação como pluri-hormonal (Asa *et al.*, 2022).

### 2.6.5 Tratamento e prognóstico

Tendem a um comportamento mais agressivo, quando comparado aos outros subtipos. São maiores ao diagnóstico e são geralmente irressecáveis ou com tumores residuais em mais de 65% dos casos (Mete; Asa, 2013).

## 2.7 PLURI-HORMONAL MADURO

### 2.7.1 Aspectos gerais

Possuem clínica de acromegalia, hipertireoidismo e/ou hiperprolactinemia.

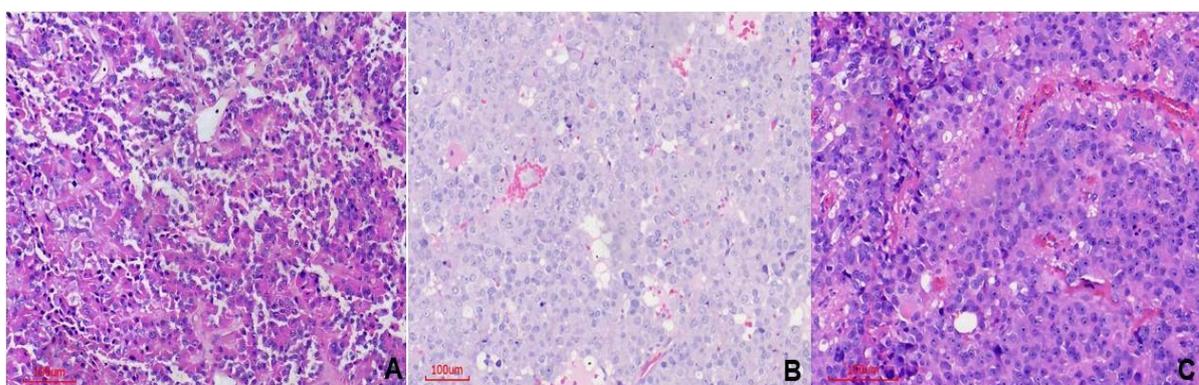
### 2.7.2 Aspectos radiológicos

Invasão variável de estruturas selares adjacentes.

### 2.7.3 Aspectos morfológicos

Morfologicamente semelhantes aos mamossomatotróficos eosinofílicos. (Fig.3)

**Figura 3** — Adenomas hipofisários PIT-1 pluri-hormonal maduro, imaturo e de células-tronco acidófilo



A. PIT-1 pluri-hormonal maduro; B. PIT-1 pluri-hormonal imaturo; C. Tumor de células-tronco acidófilo.

Fonte: Arquivo pessoal da Dra. Leila Chimelli

#### **2.7.4 Imuno-histoquímica**

Apresentam positividade para GH, PRL e TSH, sendo também positivos para GATA3, RE e S- $\alpha$  (Asa *et al.*, 2022).

#### **2.7.5 Tratamento e prognóstico**

Dentre os tumores de linhagem PIT1, exibem um comportamento menos agressivo e respondem bem ao tratamento cirúrgico (Mete; Asa, 2013).

### **2.8 TUMOR DE CÉLULAS-TRONCO ACIDÓFILO**

#### **2.8.1 Aspectos gerais**

Correspondem a apenas 2% dos Adenomas de hipófise, acometendo mais mulheres com uma idade média de 42 anos. Possuem crescimento rápido com nível de prolactina levemente aumentado, desproporcional ao tamanho da lesão. Possuem também IGF1 inapropriadamente normal, ou tocado, e clínica de hiperprolactinemia (Asa *et al.*, 2022).

#### **2.8.2 Aspectos radiológicos**

Apresentam um crescimento geralmente inferior, com invasão do diafragma selar, seio esfenóide e nasofaringe (Potorac *et al.*, 2015).

#### **2.8.3 Aspectos morfológicos**

Composto de células monomórficas, podem ter focos de alteração oncocítica, alguns com mitocôndrias gigantes que podem ser vistas até mesmo nos cortes corados pela hematoxilina e eosina, que se apresentam como vacúolos claros de diferentes tamanhos (Fig.3) (Horvath *et al.*, 1981).

#### **2.8.4 Imuno-histoquímica**

PIT 1 positivo difuso, PRL e RE variáveis, GH pode ser focal, podem marcar TPIT, SF1 e GATA3. Negativo para outros hormônios hipofisários. O AAM (antígeno antimitocôndria), evidencia as mitocôndrias gigantes. CAM 5.2 resalta corpos fibrosos esparsos em alguns casos (Asa *et al.*, 2022).

### **2.8.5 Tratamento e prognóstico**

Possuem um comportamento mais agressivo que os prolactinomas usuais. Resistentes à agonistas de dopamina, sem diminuição dos níveis de PRL. Se mostram muitas vezes resistentes à AS (Mete; Asa, 2013; Gadelha *et al.*, 2017).

### **3 CONCLUSÃO**

A partir desta revisão podemos concluir a extrema relevância na distinção entre os variados tipos histológicos de adenomas hipofisários relacionados a acromegalia, uma vez que a terapêutica, seguimento e prognóstico diferem entre si.

## REFERÊNCIAS

ASA, S. L. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. **Endocrine pathology**, v. 33, n. 1, p. 6–26, 2022.

BI, W. L. *et al.* Landscape of Genomic Alterations in Pituitary Adenomas. **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 23, n. 7, p. 1841–1851, 2017.

CHANG, M. *et al.* Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 596554, 2021.

GADELHA, M. R. *et al.* Somatostatin Receptor Ligands in the Treatment of Acromegaly. **Pituitary**, v. 20, n. 1, p. 100–108, 2017.

HORVATH, E. *et al.* Acidophil Stem Cell Adenoma of the Human Pituitary: Clinicopathologic Analysis of 15 Cases. **Cancer**, v. 47, n. 4, p. 761–771, 1981.

LV, L. *et al.* Mammomatotroph and Mixed Somatotroph-Lactotroph Adenoma in Acromegaly: A Retrospective Study with Long-Term Follow-Up. **Endocrine**, v. 66, n. 2, p. 310–318, 2019.

METE, O.; ASA, S. L. Therapeutic Implications of Accurate Classification of Pituitary Adenomas. **Seminars in diagnostic pathology**, v. 30, n. 3, p. 158–164, ago. 2013.

POTORAC, I. *et al.* Pituitary MRI Characteristics in 297 Acromegaly Patients Based on T2-Weighted Sequences. **Endocrine-related cancer**, v. 22, n. 2, p. 169–177, 2015.

VIEIRA NETO, L. *et al.* Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 55, n. 2, p. 91–105, 2011.