

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**GIORGI BELLA VARGA NOBRE BEZERRA  
MARCOS GUEDES MIRANDA JUNIOR**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACROMEGALIA CAUSADA POR  
SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO LIBERADOR DE HORMÔNIO DO  
CRESCIMENTO:  
revisão sistemática**

**Campina Grande - PB  
2016**

**GIORGI BELLA VARGA NOBRE BEZERRA  
MARCOS GUEDES MIRANDA JUNIOR**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACROMEGALIA CAUSADA POR  
SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO LIBERADOR DE HORMÔNIO DO  
CRESCIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de médico(a) no Curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Me. CÁTIA SUELI DE SOUZA EUFRAZINO GONDIM

Coorientador: Prof. Me ERIK TROVÃO DINIZ

**Campina Grande**

**2016**

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

B574p

Bezerra, Giorgi Bella Varga Nobre.

Aspectos epidemiológicos da Acromegalia causada por secreção ectópica de hormônio liberador de hormônio do crescimento: revisão sistemática / Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra, Marcos Guedes Miranda Junior. – Campina Grande, 2016.

44f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2016.

Orientadora: Cátia Sueli de Souza Eufrazino Gondim, Ms.

Coorientador: Erik Trovão Diniz, Ms.

1.Acromegalia. 2.Tumor. 3.Hormônio liberador de hormônio do crescimento. I.Miranda Junior, Marcos Guedes. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616-006.6:616.441

GIORGI BELLA VARGA NOBRE BEZERRA  
MARCOS GUEDES MIRANDA JUNIOR

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACROMEGALIA CAUSADA POR  
SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO LIBERADOR DE HORMÔNIO DO  
CRESCIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado a Universidade Federal de  
Campina Grande para obtenção do grau  
de médico no Curso de Medicina do  
Centro de Ciências Biológicas e da  
Saúde, para banca examinadora formada  
por:

Data de Aprovação:

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Presidente: Profa. Cátia Sueli De Souza Eufrazino Gondim, Me. – Orientador, UFCG

---

Membro: Prof. Vladimir Gomes de Oliveira, – UFCG

---

Membro: Profa. Deborah Rose Galvão Dantas, Dra. – UFCG

Dedicamos este trabalho às nossas famílias que tanto se angustiaram e nos deram forças para seguir em frente e acreditar que mesmo diante de tantos revezes tudo vale a pena, desde que feito com amor e afinho.

Enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram na construção deste estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela inspiração e força para lutar pelos nossos sonhos.

Aos nossos pais pelo apoio incondicional e atemporal.

Aos nossos amores e irmãs que, imbuídos de energia e sem perder o bom humor, foram compreensíveis e nos apoiaram em momentos de inquietude.

À nossa orientadora, Dr. Cátia Sueli de Souza Eufrazino Gondim, pela total atenção e majestosa paciência em nos conduzir.

Ao nosso coorientador, Dr. Erik Trovão Diniz, por mesmo distante ter nos proporcionado colocações valiosas.

## RESUMO

**Introdução.** A acromegalia é uma alteração hormonal decorrente da liberação de excesso de hormônio de crescimento (GH) pela glândula pituitária (hipófise), durante a vida adulta, fazendo com que mãos, pés e outras partes do corpo aumentem de tamanho devido ao crescimento excessivo de partes moles. Dentre as várias etiologias, a tumoral de localização ectópica, fora de seu local habitual (eixo hipotalâmico-hipofisário), produtora de hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) corresponde de 0,5 a 5,0 por cento dos casos de acromegalia.

**Objetivos.** Elaborar revisão sistemática sobre o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de acromegalia causada por tumores ectópicos secretores de GHRH; identificar as principais correlações cirúrgicas e mecanismos desencadeadores dos tumores ectópicos produtores de GHRH; identificar possíveis fatores de risco dos pacientes portadores de tumores ectópicos produtores de GHRH; investigar sinais de suspeição para o diagnóstico de portadores de acromegalia por tumores ectópicos produtores de GHRH. **Metodologia.** Revisão Sistemática de relatos de caso e estudos de série de casos selecionados a partir de pesquisa com os descritores: “*Acromegaly*”, “*Tumor*” e “*Growth Hormone Releasing Hormone*”, nas bibliotecas virtuais MEDLINE/PubMED (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Web Of Science, Scopus, OneFile (Gale) e Medknow Publications no período de janeiro de 2005 a dezembro 2015. **Resultados.** Não há uma associação estatística entre o gênero e acromegalia por tumores ectópicos secretores de GHRH, sendo 1,3 mulher : 1 homem. A idade dos pacientes no diagnóstico teve média de 40,7 anos, com 83,3% dos pacientes entre 20 e 60 anos. A Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM-1) foi diagnosticada em 33,3% dos pacientes. O tipo histopatológico do tumor de maior prevalência foi o carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (CEBD), 10 pacientes. Os CEBD tiveram uma taxa de metástase de 63,6%. Os locais de maior prevalência são pâncreas e pulmão, 14 e 11 pacientes, respectivamente. A ressecção tumoral foi realizada em 21 pacientes. A ressonância magnética craniana foi realizada em 90% pacientes para descartar a causa central da acromegalia. Tomografias computadorizadas de abdome e tórax tiveram elevados índices de realização para a localização do tumor primário. Nos últimos 20 anos, percebe-se o crescimento do número de casos diagnosticados com o uso do *octreotide scan*, utilizado em 18 do total de 20 casos no período.

**Conclusão.** A faixa etária mais acometida está entre 21 e 59 anos, não havendo sido encontrada associação estatística significativa relacionada ao gênero. Há uma associação desta doença com a presença de NEM-1, principalmente em tumores pancreáticos. Quanto aos tipos de tumores ectópicos secretores de GHRH encontrados, demonstrou-se uma predominância dos carcinóides pulmonares, sendo seguido pelos pancreáticos. Para o diagnóstico, o exame de imagem mais utilizado foi a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), sendo utilizada a ressonância nuclear magnética (RNM), em momento inicial, para identificar ou não adenomas pituitários. O *octreotide scan* foi a melhor inovação nos últimos 20 anos, resultando num grande aumento do número de casos diagnosticados.

**Palavras-chave:** Acromegalia. Tumor. Hormônio liberador de hormônio do crescimento.

## ABSTRACT

**Introduction.** Acromegaly is a hormonal change due to the release of excess growth hormone (GH) by the pituitary gland (pituitary), during adulthood, making hands, feet and other body parts to increase in size due to the overgrowth of parts mol. Among the various etiologies, tumor of ectopic location, in other words, outside their usual place (hypothalamic-pituitary axis), which produces releasing hormone growth hormone (GHRH) is 0.5 to 5.0 percent of cases acromegaly. **Objectives.** Develop a systematic review on the epidemiological profile of patients with acromegaly caused by ectopic tumors of GHRH; identify the main surgical correlations and triggering mechanisms of ectopic tumors of GHRH; Identify possible risk factors of patients with ectopic tumors of GHRH; investigate suspicious signals for diagnosis of patients with acromegaly by ectopic tumors GHRH. **Methodology.** Systematic Review of cases reports and serial cases studies using the keywords "Acromegaly", "Tumor" and "Growth hormone releasing hormone", in virtual libraries MEDLINE / PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Web of Science, Scopus, OneFile (Gale) and Medknow Publications from January 2005 to December 2015. **Results.** There is no correlation between gender and acromegaly by secreting ectopic tumors of GHRH, 1 woman to 1.3 man. The age at diagnosis averaged 40.7 years, with 83.3% of patients between 20 and 60 years. MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1) was diagnosed in 33.3% of patients. Histopathological type most prevalent tumor was well differentiated neuroendocrine carcinoma (CEBD), 10 patients. The CEBD had a 63.6% rate of metastasis. The sites of greatest prevalence are pancreatic and lung cancers, 14 and 11 patients, respectively. Tumor resection was performed in 21 patients. Cranial magnetic resonance imaging was performed in 90% patients to rule out the central cause of acromegaly. CT scans of the abdomen and chest had high completion rates for the location of the primary tumor. In the past 20 years, we can see the growth in the number of cases diagnosed with the use of octreotide scan, used in 18 of these the total of 20 cases of the period. **Conclusion.** The most affected age group was between 21 and 59, there is no statistically significant difference was found with regard to the sex. There is an association of the disease with the presence of NEM-1, especially in pancreatic tumors. As to the secreting types of ectopic GHRH tumors found it demonstrated a predominance of lung carcinoids, being followed by the pancreas. For the diagnose, the most imaging

used is computed tomography (TCAR), but magnetic resonance imaging (RNM) was used at an initial stage to identify whether or not pituitary adenomas. The octreotide scan was the best innovation in the last 20 years, resulting in a large increase in the number of diagnosed cases.

**Keywords:** Acromegaly. Tumor. Growth Hormone-Releasing Hormone.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.....	28
Tabela 2 - Frequência dos artigos segundo o local de origem do estudo. ....	28
Tabela 3 - Classificação dos artigos conforme o tipo de estudo. ....	28
Tabela 4- Frequência dos artigos de acordo com o periódico de publicação.....	29
Tabela 5- Frequência dos pacientes conforme a faixa etária.....	30
Tabela 6 - Frequência dos pacientes em função do gênero. ....	30
Tabela 7 - Ano do diagnóstico dos 30 pacientes estudados. ....	30
Tabela 8 - Prevalência de NEM-1 nos pacientes dos estudos sistematizados.....	31
Tabela 9 - Tipos histopatológicos dos tumores nos estudos selecionados. ....	32
Tabela 10 - Medidas do maior diâmetro do maior tumor dos 30 pacientes estudados. ....	32
Tabela 11 - Localização do tumor primário dos 30 pacientes estudados. ....	33
Tabela 12 - Avaliação de presença de metástases dos 30 pacientes estudados. ....	33
Tabela 13 - Avaliação de realização de ressecção tumoral dos 30 pacientes estudados. ....	34
Tabela 14 - Exames diagnósticos por imagem realizados nos 30 pacientes descritos nos estudos selecionados.....	34
Tabela 15 - A condição da hipófise no momento do diagnóstico de acromegalia. ....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

BIREME Biblioteca Regional de Medicina

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

CEBD Carcinoma Neuroendócrino Bem Diferenciado

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

GHRH Growth Hormone Releasing Hormone

GH Growth Hormone

HUAC Hospital Universitário Alcides Carneiro

MEDLINE Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH Medical Subjects Headings

MEN-1 Multiple Endocrine Neoplasia type 1

NEM-1 Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1

RNM Ressonância Nuclear Magnética

TCAR Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

TC Tomografia Computadorizada

TNE Tumor Neuroendócrino

UFCG Universidade Federal de Campina Grande

---

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
<b>4</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>17</b>
4.1	ACROMEGALIA .....	17
4.1.1	Acromegalia primária ou de origem central .....	17
4.1.2	Acromegalia ectópica.....	17
4.1.3	Epidemiologia .....	17
4.2	CAUSAS DE ACROMEGALIA ECTÓPICA.....	18
4.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ACROMEGALIA ECTÓPICA.....	18
4.4	DIAGNÓSTICO.....	18
4.4.1	Avaliação diagnóstica da acromegalia ectópica .....	18
4.4.2	Cirurgia e avaliação histopatológica de tumores secretores de GHRH .....	19
4.4.3	Análise hormonal .....	19
4.4.4	Métodos de imagem .....	19
4.5	MANEJO DA ACROMEGALIA ECTÓPICA .....	20
4.6	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO .....	20
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	21
5.2	OBJETO DO ESTUDO .....	21
5.3	RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS .....	21
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	21
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	22
5.6	CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO SECUNDÁRIA.....	22
5.7	ESTRATÉGIA PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS.....	22
5.8	ETAPAS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS .....	22
5.9	ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES .....	23
5.10	ESTRATÉGIA PARA ELABORAÇÃO DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES ..	23
5.11	CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS .....	23
5.12	PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO .....	24
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
6.1	A BUSCA DOS ARTIGOS .....	25
6.2	A INCLUSÃO DE ESTUDOS.....	25
6.3	A EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....	27
6.4	A QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	27
6.5	A ORIGEM DOS ESTUDOS .....	28
6.6	O TIPO DE ESTUDO.....	28
6.7	O PERIÓDICO DE PUBLICAÇÃO .....	29
6.8	QUANTIDADE DE PACIENTES ENVOLVIDOS NOS ESTUDOS .....	29
6.9	A IDADE E O GÊNERO DOS PACIENTES NOS ESTUDOS ANALISADOS ..	29
6.10	ANO DO DIAGNÓSTICO.....	30
6.11	AVALIAÇÃO DOS PORTADORES DE NEM-1 .....	31

6.12	TIPO HISTOPATOLÓGICO DOS TUMORES .....	31
6.13	AVALIAÇÃO DO MAIOR DIÂMETRO DO MAIOR TUMOR .....	32
6.14	LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO.....	33
6.15	QUANTO À PRESENÇA DE METÁSTASES .....	33
6.16	REALIZAÇÃO DE RESSECÇÃO TUMORAL .....	34
6.17	EXAMES DIAGNÓSTICOS POR IMAGEM .....	34
6.18	INTERPRETAÇÃO DA IMAGEM HIPOFISÁRIA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE ACROMEGALIA.....	35
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>
	<b>APÊNDICE A – Ficha de Sistematização de Dados .....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma condição em que há excesso de Hormônio de Crescimento (GH) no organismo, cuja incidência é de três casos por milhão de pessoas ao ano (CROWLEY et al., 2012). A média da prevalência varia entre 38 a 69 casos por milhão (REDDY; HOPE; WASS, 2010). Acromegalia resultante da secreção ectópica do Hormônio Liberador de Hormônio do Crescimento (GHRH) é rara (GHAZI et al., 2013; HAMURCU et al., 2011). Desde a descoberta do GHRH, há 30 anos, houve apenas 99 casos relatados em toda a literatura (BORSON-CHAZOT et al., 2012; GHAZI et al., 2013). Há estimativas que contabilizam entre 0,5–5% de todos os casos de acromegalia (BUTLER et al., 2012).

A maioria dos casos de acromegalia ectópica resulta do GHRH com origem em tumores carcinóides de pulmão, levando a hiperplasia pituitária e hipersecreção de GH. Outros casos relatados incluem tumores de células pancreáticas, do trato gastrointestinal, do timo, das supra-renais, dos pulmões (carcinoma adenóide cístico), da pituitária e feocromocitomas (GHAZI et al., 2013).

A neoplasia secretante de GHRH corresponde a tumores neuroendócrinos (TNE) geralmente bem diferenciados e, comumente, tem origem pancreática ou brônquica. A Hipersecreção de hormônio secretor de hormônio do crescimento (GHRH) é uma rara manifestação de TNE (SALEEM, 2012).

Caracterizam-se por ser geralmente grandes e fáceis de localizar usando Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) e Cintilografia com Receptor de Somatostatina (BORSON-CHAZOT et al., 2012). A apresentação clínica é uma acromegalia de variável intensidade, cujas características são similares a um adenoma somatotrófico, variando desde inchaço de partes moles; crescimento de extremidades; prognatismo; hiperidrose; protuberância frontal; artralgia ou uma intensa artropatia; diabetes; hipertensão arterial e falência cardiorespiratória, estando presentes em combinações variáveis (BORSON-CHAZOT et al., 2012; SENGUPTA et al., 2012).

A hipófise pode estar normal ou aumentada na Ressonância Nuclear Magnética (RNM), o que pode dificultar a interpretação, principalmente em pacientes portadores da síndrome Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) (BORSON-CHAZOT et al., 2012). A NEM-1 é definida como a presença de dois dos seguintes

tumores: paratireoide, TNE e neoplasia pituitária (SALEEM, 2012). Nestes, a associação de um microprolactinoma com um tumor pancreático secretante de GHRH pode ser enganosa (BORSON-CHAZOT et al., 2012). Em famílias portadoras de NEM-1, a secreção de GHRH foi descrita em apenas cinco casos em toda a literatura (SALA et al., 2013). A mutação para NEM-1 deve ser sistematicamente investigada em paciente com tumores pancreáticos (BORSON-CHAZOT et al., 2012).

Estes tumores têm um bom prognóstico, mesmo nas formas metastáticas, que representam 50% dos casos (SALA et al., 2013). A abordagem cirúrgica da doença é recomendada e quando a ressecção tumoral completa é viável, resulta em remissão de longa duração na maioria dos pacientes. Em tais casos, a concentração de GHRH é normalizada e seu aumento é um indicador preciso de recorrência.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A avaliação da gravidade desse tipo de injúria se faz necessária visando identificar fatores de risco passíveis de serem precocemente detectados bem como permitir um melhor preparo das instituições que lidam com esse tipo de demanda, objetivando um melhor atendimento e conseqüentemente melhor desfecho para o indivíduo. Por ser raro, tampouco haver amplo conhecimento na área médica, as características mais importantes encontradas na revisão servirão para alertar a comunidade médica a aumentar o grau de suspeição diante de um caso semelhante.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tumores produtores de GHRH, classificando-os e avaliando os exames de imagem mais utilizados no diagnóstico.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as principais correlações cirúrgicas e mecanismos desencadeadores dos tumores ectópicos produtores de GHRH;
- Identificar possíveis fatores de risco dos pacientes portadores de tumores ectópicos produtores de GHRH;
- Investigar sinais de suspeição para o diagnóstico de portadores de acromegalia por tumores ectópicos produtores de GHRH.
- Identificar a prevalência de NEM-1 nos portadores de tumores ectópicos produtores de GHRH.
- Classificar os tumores por tipo histológico, diâmetro, localização, presença de metástases e ressecção cirúrgica.
- Avaliar os tipos de exame de imagem utilizados e a interpretação da imagem hipofisária no momento do diagnóstico da acromegalia.

## 4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 ACROMEGALIA

A acromegalia é caracterizada por uma deformação progressiva somático-adquirida, principalmente envolvendo a face e as extremidades, mas também muitos outros órgãos, estando associada a manifestações sistêmicas. A doença está relacionada com a produção excessiva de Hormônio do Crescimento (GH) (CHANSON; SALENAVE, 2008).

#### 4.1.1 Acromegalia primária ou de origem central

Na maioria dos casos, a hipersecreção crônica de GH é causada por um adenoma hipofisário benigno (COLAO et al., 2004).

#### 4.1.2 Acromegalia ectópica

O GHRH é secretado para o sistema portal, liga-se a receptores específicos da superfície da célula somatotrófica e induz sinais intracelulares que modulam a síntese e/ou secreção de GH pituitário. Além disso, o GHRH é sintetizado e expresso em vários tecidos extrapituitários. A produção periférica excessiva de GHRH por uma fonte de tumor, portanto, pode causar hiperestimulação de células somatotróficas, aumento da secreção de GH e, eventualmente, acromegalia pituitária (GOLA et al., 2006).

A existência de um peptídeo estimulando a secreção de GH tem sido sugerida desde 1959. No entanto, as pesquisas permaneceram inconclusivas durante um longo período, e o GHRH somente foi isolado e caracterizado em 1982, simultaneamente por duas equipes quando o fizeram a partir de tumores pancreáticos humanos que causaram acromegalia (BORSON-CHAZOT et al., 2012)

#### 4.1.3 Epidemiologia

A acromegalia primária é uma doença rara, com uma prevalência de 40 a 70 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de 3 a 4 casos novos por milhão de habitantes (HOLDAWAY; RAJASOORYA, 1999). Em levantamento retrospectivo de 177 pacientes com acromegalia, apenas um único paciente foi identificado com níveis de GHRH plasmáticos elevados (GOLA et al., 2006).

Desde os relatórios iniciais da associação de carcinóide brônquica e acromegalia devido à síndrome GHRH ectópica, acromegalia secundária teve 98 casos relatados (GHAZI et al., 2013).

## 4.2 CAUSAS DE ACROMEGALIA ECTÓPICA

Tumores do hipotálamo, incluindo hamartomas, coristomas, gliomas e gangliocitomas podem produzir GHRH excessivamente com subsequente hipersecreção de GH e causando, portanto, acromegalia. Além disso, o GHRH é sintetizado e atua em vários tecidos extrapituitários (GOLA et al., 2006).

Imunorreatividade ao GHRH está presente em vários tumores, incluindo tumores carcinóides, tumores de células pancreáticas, cânceres pulmonares de pequenas células, tumores do endométrio, adenomas adrenais, e feocromocitomas que foram relatados como secretores de GHRH. A acromegalia nestes pacientes, no entanto, é incomum (GOLA et al., 2006).

## 4.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ACROMEGALIA ECTÓPICA

Características clínicas únicas e inesperadas em um paciente com acromegalia, incluindo chiado respiratório ou dispnéia, rubor facial, úlceras pépticas, ou cálculos renais, por vezes, são úteis para alertar o médico para diagnosticar tumores endócrinos não hipofisários. A NEM-1 é uma síndrome clínica herdada em um padrão autossômico dominante que inclui hiperparatireoidismo primário, vários tumores endócrinos duodenais, e adenomas hipofisários, bem como lesões menos frequentes, tais como adenomas adrenocorticais, adenomas da tireóide e lipomas subcutâneos (DOHERTY et al., 1998). A síndrome NEM-1 é frequente em casos de tumores pancreáticos secretores de GHRH, sendo encontrada em 19 dos 25 casos notificados em uma revisão francesa. Dessa forma, a sua mutação MEN-1 deve ser investigada em todos os pacientes com um tumor secretor de GHRH pancreático (BORSON-CHAZOT et al., 2012)

## 4.4 DIAGNÓSTICO

### 4.4.1 Avaliação diagnóstica da acromegalia ectópica

Caso não haja disponibilidade para medir GHRH plasmático e na ausência de evidência de adenoma pituitário em RNM, uma tomografia computadorizada do tórax e ultrassonografia abdominal pode ser realizada para

excluir com boa aproximação a possibilidade de uma síndrome de GHRH ectópica (GOLA et al., 2006).

#### 4.4.2 Cirurgia e avaliação histopatológica de tumores secretores de GHRH

A abordagem lógica para esses pacientes é excluir o diagnóstico da secreção de GHRH ectópica medindo o nível plasmático do peptídeo, ou, se uma biópsia de tumor está disponível, a avaliação da presença de GHRH marcado imunologicamente nas células tumorais (DOGA et al., 2001).

#### 4.4.3 Análise hormonal

A medição dos níveis plasmáticos de GHRH, por conseguinte, proporciona um teste preciso e de baixo custo para o diagnóstico de acromegalia ectópica. Os níveis periféricos de GHRH não estão elevados em doentes com tumores secretores de GHRH hipotalâmicos, apoiando a noção de que o excesso de secreção de GHRH hipotalâmico central para o sistema portal hipofisário não entra na circulação sistêmica. Elevados níveis circulantes de GHRH, uma glândula pituitária normal ou de pequeno porte ou ainda características clínicas e bioquímicas de outros tumores sabidamente conhecidos por estarem associados com acromegalia extrapituitária são todas as indicações para realizar exames de imagem que provem a origem extrapituitária (GOLA et al., 2006).

#### 4.4.4 Métodos de imagem

O diagnóstico de secreção ectópica de GHRH é evidente quando uma história de tumor neuroendócrino é conhecida no momento do diagnóstico de acromegalia. No entanto, quando na ausência de história médica tumoral significativa, o diagnóstico só pode ser suspeitado pela falta de evidência de adenoma hipofisário na RM. É importante ressaltar que a distinção entre hiperplasia e lesões adenomatosas é difícil. A localização do tumor primário responsável pela secreção ectópica da GHRH é geralmente fácil, e a imagem convencional, utilizando um aparelho de tomografia computadorizada é capaz de identificar a lesão primária na maioria dos casos (GARBY et al., 2012). Quando relatada anteriormente a presença de tumor neuroendócrino conhecido secretor de GHRH, geralmente se nota que é grande o suficiente para ser visto na tomografia computadorizada do abdome ou do tórax. A Cintilografia com Octreotide pode ser útil na detecção de

tumores ricos em receptores de somatostatina, mas o teste não é definitivo (SALEEM, 2012).

#### 4.5 MANEJO DA ACROMEGALIA ECTÓPICA

Pacientes com acromegalia ectópica são considerados com risco de malignidade (BONADONNA et al., 2005). No entanto, pacientes com acromegalia sem evidência de tumor da hipófise ou massas extrasselares podem ser suspeitos de ter a síndrome de GHRH ectópica. A ressecção cirúrgica do tumor ectópico que secreta o GHRH deve ser a abordagem lógica para um doente com síndrome de GHRH ectópica (GOLA et al., 2006).

#### 4.6 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Quimioterapia padrão dirigida a tumores carcinóides produtores de GHRH é geralmente mal sucedida no controle do eixo ativado de GH. Análogos de somatostatina fornecem uma opção eficaz para tratamento de pacientes com carcinóides, especialmente aqueles com doença recorrente. Na verdade, análogos de somatostatina de ação prolongada podem ser capazes de controlar não só a síndrome da secreção hormonal ectópica, mas também, em alguns casos, o crescimento do tumor. Portanto, embora a quimioterapia citotóxica, cirurgia da pituitária ou por uma irradiação ainda permanecerem como opções terapêuticas disponíveis, a ação prolongada de análogos de somatostatina é agora preferido como um tratamento de segunda linha em doentes com tumores carcinóides e síndrome ectópica de GHRH (GOLA et al., 2006).

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Revisão Sistemática sobre estudos originais.

### 5.2 OBJETO DO ESTUDO

Estudos originais do tipo relatos de caso e estudos de série de casos em língua inglesa e espanhola sobre acromegalia causada por secreção ectópica de GHRH no período de 2005 a 2015, que dispusessem das variáveis (gênero, idade do diagnóstico, ano do diagnóstico, presença de NEM-1, tipo histológico, localização do tumor primário do tumor, maior diâmetro do maior tumor, presença de metástases, ressecção tumoral, exames diagnósticos de imagem e condição da hipófise no momento do diagnóstico da acromegalia) a serem analisadas.

### 5.3 RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS

Realizado acesso à base de dados do Portal Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) através dos computadores da biblioteca do HUAC (Hospital Universitário Alcides Carneiro), que já dispõem da liberação automática por meio do login institucional da UFCG (Universidade Federal de Campina Grande), durante os meses de janeiro e fevereiro de 2016, nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus, OneFile (Gale) e Medknow Publications. Foram selecionados a partir de termos em conjunto como os descritores da BVS/BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde/Biblioteca Regional de Medicina) e do MeSH (Medical Subject Headings), em inglês: "*acromegaly*", "*tumor*" e "*growth hormone releasing hormone*" - devido a sua relevância em relação aos objetivos do trabalho e a intenção de abordar os casos de acromegalia causados por secreção ectópica de GHRH (PELLIZZON, 2004).

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Disponibilidade dos textos no portal do Periódicos Capes e suas bibliotecas associadas;

- Apenas textos no formato de relatos de caso e estudos de séries de casos;
- Estudos publicados no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2015;
- Publicações em idioma Inglês e Espanhol;
- Estudos com objetivo principal ou secundário de relatar casos de tumores ectópicos secretores de GHRH;
- Estudos sem restrições de idades da população-alvo.

## 5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Publicações na forma de Anais de Congresso, Revisões Sistemáticas, *Abstracts* e Respostas ou Comentários de Artigos originais;
- Estudos envolvendo modelos animais;
- Artigos em duplicidade durante o filtro realizado pelo portal Periodicos Capes.

## 5.6 CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO SECUNDÁRIA

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados foi baseada no modelo preconizado por artigo brasileiro sobre sistematização (FIGUEIREDO, G. C.; TAVARES-NETO, 2001).

## 5.7 ESTRATÉGIA PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS

A busca nas bases de dados eletrônicas foi realizada por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: “*Acromegaly*”, “*Tumor*”, “*Growth Hormone Releasing Hormone*”.

## 5.8 ETAPAS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

a) Os artigos foram inicialmente selecionados conforme os filtros supracitados do Portal Periódicos Capes sendo posteriormente avaliados separadamente, pelo pesquisadores, segundo os critérios de inclusão, exclusão e

duplicidade. Os resumos de todos os textos (*abstracts*) foram avaliados por ambos revisores, independentes, segundo os critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelos revisores.

b) Resgate do artigo completo em revistas disponíveis no Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)).

c) Leitura do artigo completo pelos revisores para seleção ou exclusão do artigo; As discordâncias foram submetidas à avaliação para inclusão ou exclusão, em consenso.

## 5.9 ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES

Após a seleção final dos artigos, todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelos autores. Foram indexados ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados de relevância para a revisão.

O banco de dados sistematiza tais informações que foram coletadas dos trabalhos (APÊNDICE A).

## 5.10 ESTRATÉGIA PARA ELABORAÇÃO DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas, sendo criado um corpo de texto.

## 5.11 CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores (FIGUEIREDO, G. C.; TAVARES-NETO, 2001). A partir da quantidade de variáveis presentes (gênero, idade do diagnóstico, ano do diagnóstico, presença de NEM-1, tipo histológico, localização do tumor primário do tumor, maior diâmetro do maior tumor, presença de metástases, ressecção tumoral, exames diagnósticos de imagem e condição da hipófise no momento do diagnóstico da acromegalia), utilizando a Ficha de Sistematização de Dados (APÊNDICE A), os artigos foram classificados em:

- Classe A (excelente): 100% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 76 a 99% das variáveis;
- Classe C (regular): de 51 a 75% das variáveis;
- Classe D (ruim): 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

#### 5.12 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, os mesmos foram implantados em uma planilha do programa Excel 2010 com posterior realização da análise descritiva.

## 6 RESULTADOS

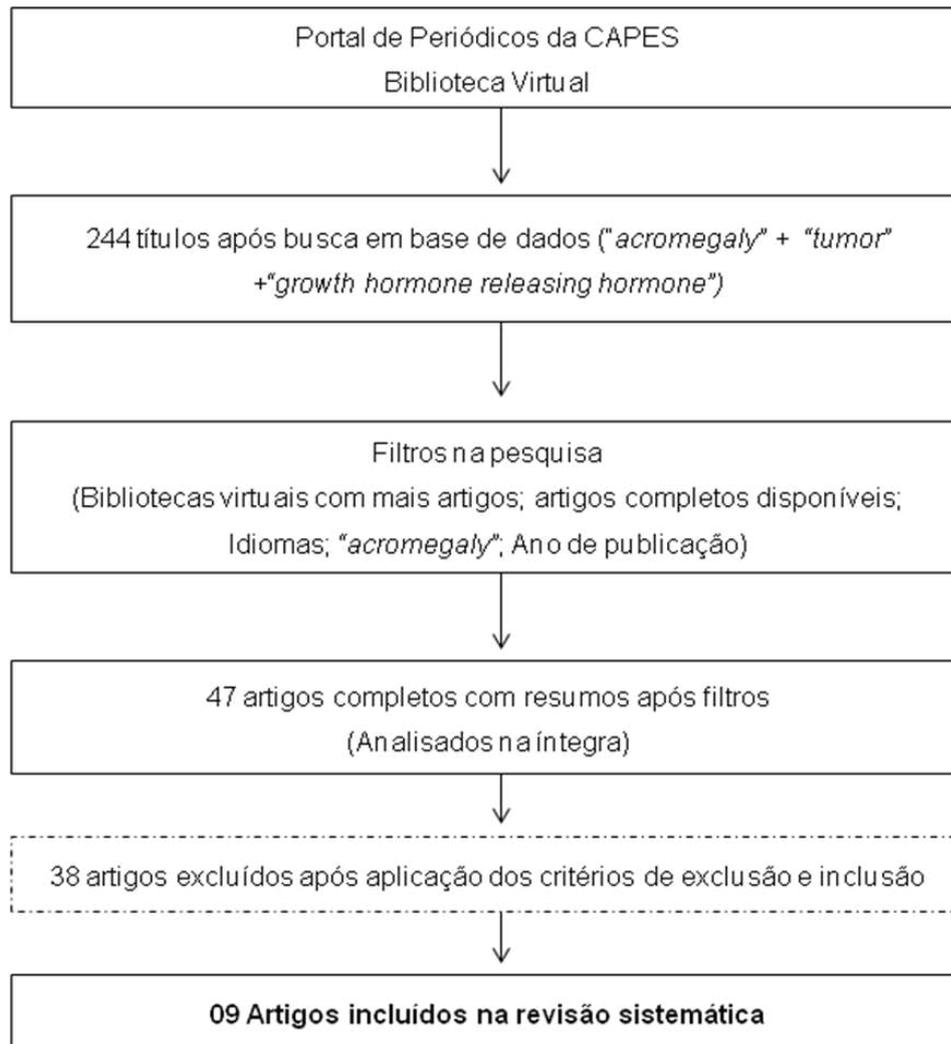
### 6.1 A BUSCA DOS ARTIGOS

Foram encontrados 244 textos em pesquisa inicial. Em seguida, os bancos de dados acessados foram: MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus, OneFile (Gale) e Medknow Publications, obtendo-se um total de 227 textos. A seguir, os resultados foram filtrados para artigos completos disponíveis, perfazendo um total de 223. Foram selecionados os artigos na língua inglesa e espanhola, restando 218. Foram obtidos 129 artigos após a pesquisa ter sido refinada para o tópico acromegalia. Com o objetivo de analisar os trabalhos mais recentes, os resultados anteriores foram filtrados levando em conta o ano de publicação, sendo então considerados os artigos publicados após o ano de 2004, encontrando-se 47 artigos. Não há publicações em 2016 até a presente data.

### 6.2 A INCLUSÃO DE ESTUDOS

Dos artigos identificados e após avaliação dos revisores, excluindo-se os trabalhos repetidos entre os mesmos e as discordâncias consensuais, foi feita uma análise conforme todos os critérios de inclusão e exclusão, atingindo-se um total de 09 artigos, os quais foram selecionados como adequados aos critérios de inclusão desta revisão (FIGURA 1), sendo aplicados à Ficha de Sistematização dos Dados (APÊNDICE A).

FIGURA 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Os artigos selecionados como relevantes para este estudo foram:

Artigo 1 - BUTLER, P. W. et al. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: Clinical experience following tumor resection and long-Acting octreotide therapy. *Pituitary*, v. 15, n. 2, p. 260–265, 2012.

Artigo 2 - CROWLEY, R. K. et al. Acromegaly associated with gangliocytoma. *Irish Journal of Medical Science*, v. 181, n. 3, p. 353–355, 2012.

Artigo 3 - GARBY, L. et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French nationwide series of 21 cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 6, p. 2093–2104, 2012.

Artigo 4 - LOCK, K. Y. et al. An unusual cause of acromegaly. *Hong Kong Medical Journal*, v. 20, n. 4, p. 331–334, 2014.

Artigo 5 - NASR, C. et al. Acromegaly and somatotroph hyperplasia with adenomatous transformation due to pituitary metastasis of a growth hormone-releasing hormone-secreting pulmonary endocrine carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 91, n. 12, p. 4776–4780, 2006.

Artigo 6 - OZBEY, N. C. et al. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a neuroendocrine tumor causing acromegaly: Long-term follow-up results. *Endocrine Pathology*, v. 20, n. 2, p. 127–132, 2009.

Artigo 7 - SALA, E. et al. Growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor in a multiple endocrine neoplasia type 1 family with an uncommon phenotype. *European journal of gastroenterology & hepatology*, v. 25, n. 7, p. 858–62, 2013.

Artigo 8 - SALEEM, T. Acromegaly Caused by Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Secreting Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia (MEN-1) *West Virginia Medical Journal*, 2012.

Artigo 9 - VAN HOEK, M. et al. Effects of somatostatin analogs on a growth hormone-releasing hormone secreting bronchial carcinoid, in vivo and in vitro studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 94, n. 2, p. 428–433, 2009.

### 6.3 A EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram excluídos deste estudo os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão ou os que foram enquadrados nos critérios de exclusão.

### 6.4 A QUALIDADE DOS ESTUDOS

Os artigos selecionados foram analisados quanto as 11 variáveis sistematizadas: gênero, idade do diagnóstico, ano do diagnóstico, presença nem-1, tipo histológico, localização do tumor primário do tumor, maior diâmetro do maior tumor, presença de metástases, ressecção tumoral, exames diagnósticos de imagem e condição da hipófise no momento do diagnóstico da acromegalia - conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto (FIGUEIREDO, G. C.; TAVARES-NETO, 2001).

A consolidação dessa análise esta representada na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.

<b>Qualidade da descrição</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Classe A (Excelente)	04	44,4
Classe B (Ótima ou Boa)	04	44,4
Classe C (Regular)	01	11,1
Classe D (Ruim)	00	00
TOTAL	09	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

## 6.5 A ORIGEM DOS ESTUDOS

A origem dos estudos selecionados mostrou-se bastante variada, rendendo artigos de vários lugares do globo. A tabela 2 sintetiza essa diversidade.

Tabela 2 - Frequência dos artigos segundo o local de origem do estudo.

<b>Local do estudo</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
China	01	11,1
Estados Unidos	04	44,4
Holanda	01	11,1
Irlanda	01	11,1
Itália	01	11,1
Turquia	01	11,1
TOTAL	09	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados apenas para uma casa decimal.

## 6.6 O TIPO DE ESTUDO

Sobre a classificação quanto ao tipo de estudo, a maioria dos artigos selecionados enquadram-se como relatos de caso. A tabela 3 apresenta os estudos analisados.

Tabela 3 - Classificação dos artigos conforme o tipo de estudo.

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>
(Butler <i>et al.</i> , 2010)	Relato de Caso
(Crowley <i>et al.</i> , 2012)	Relato de Caso

(Garby <i>et al.</i> , 2012)	Estudo de Série de Casos
(Lock <i>et al.</i> , 2014)	Relato de Caso
(Nasr <i>et al.</i> , 2006)	Relato de Caso
(Ozbey <i>et al.</i> , 2009)	Relato de Caso
(Sala <i>et al.</i> , 2013)	Relato de Caso
(Saleem <i>et al.</i> , 2012)	Relato de Caso
(van Hoek <i>et al.</i> , 2009)	Relato de Caso

## 6.7 O PERIÓDICO DE PUBLICAÇÃO

Houve grande diversidade no resgate dos artigos em função do período no qual foi publicado. A tabela 4 apresenta essa variedade, juntamente com as classificações de cada periódico segundo o Qualis 2014.

Tabela 4- Frequência dos artigos de acordo com o periódico de publicação.

<b>Periódico</b>	<b>N*</b>	<b>Qualis 2014</b>
<i>The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i>	03	A1
<i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i>	01	B1
<i>Pituitary</i>	01	B1
<i>Endocrine Pathology / Humana Press</i>	01	B2
<i>Irish Journal of Medical Science</i>	01	B3
<i>Hong Kong Medica Journal</i>	01	NQ
<i>West Virginia Medical Journal</i>	01	NQ
<b>TOTAL</b>	<b>09</b>	

LEGENDA: \*N – número de artigos; NQ – não qualificado.

## 6.8 QUANTIDADE DE PACIENTES ENVOLVIDOS NOS ESTUDOS

Tomando-se o total de pacientes envolvidos nos estudos selecionados, a população acompanhada somou 30 pacientes, sem restrição à faixa etária.

## 6.9 A IDADE E O GÊNERO DOS PACIENTES NOS ESTUDOS ANALISADOS

Considerando a faixa etária dos pacientes estudados, todos os relatos especificaram a idade do paciente relatado. As idades descritas eram aquelas dos

pacientes quando da abertura do prontuário ou quando do início do seguimento pelos autores apresentadas abaixo (Tabela 5).

Tabela 5- Frequência dos pacientes conforme a faixa etária.

<b>Idade</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
≤ 20 anos	03	10
21 – 59 anos	25	83,3
≥60 anos	02	6,7
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de pacientes. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

Todos os artigos também especificaram o gênero dos seus respectivos pacientes (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência dos pacientes em função do gênero.

<b>Gênero</b>	<b>N*</b>	<b>%*</b>
Masculino	13	43,3
Feminino	17	56,7
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de pacientes. \*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

## 6.10 ANO DO DIAGNÓSTICO

O ano do diagnóstico de acromegalia em cada paciente foi especificado em alguns estudos, tendo sido diferenciado em outros (Tabela 7).

Tabela 7 - Ano do diagnóstico dos 30 pacientes estudados.

<b>Ano</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
1985	01	3,3
1989	01	3,3
1992	01	3,3
1994	01	3,3
1995	01	3,3
1996	02	6,7
1998	01	3,3

2000	03	10
2001	04	13,3
2002	01	3,3
2003	01	3,3
2006	02	6,7
2007	04	13,3
2008	01	3,3
2012	01	3,3
Não Identificados	05	16,7
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

### 6.11 AVALIAÇÃO DOS PORTADORES DE NEM-1

Em função da confirmação da portabilidade de genes MEN-1 e características clínicas da síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1), os pacientes foram divididos entre aqueles com o diagnóstico sindrômico, aqueles sem a síndrome e os demais cujas investigações diagnósticas não foram realizadas. tabela 8 evidencia o resultado destes pacientes.

Tabela 8 - Prevalência de NEM-1 nos pacientes dos estudos sistematizados.

<b>Estudo</b>	<b>Portadores de NEM-1</b>	<b>Não portadores de NEM-1</b>	<b>Não investigados para NEM-1</b>
(Butler <i>et al.</i> , 2010)	0	0	01
(Crowley <i>et al.</i> , 2012)	0	0	02
(Garby <i>et al.</i> , 2012)	08	03	10
(Lock <i>et al.</i> , 2014)	0	01	0
(Nasr <i>et al.</i> , 2006)	0	01	0
(Ozbey <i>et al.</i> , 2009)	0	01	0
(Sala <i>et al.</i> , 2013)	01	0	0
(Saleem <i>et al.</i> , 2012)	01	0	0
(van Hoek <i>et al.</i> , 2009)	0	0	01

### 6.12 TIPO HISTOPATOLÓGICO DOS TUMORES

Quanto ao tipo histopatológico do tumor ectópico secretante de GHRH, a maioria dos estudos selecionados classificou após realização de biópsia em peça cirúrgica, porém houve pacientes não submetidos a exérese tumoral nos quais não foi possível realizar tal procedimento e ainda aqueles que não foi dado prosseguimento ao estudo histopatológico do tumor. Não houve distinção quanto ao método utilizado para realização da biópsia. A tabela 9 evidencia as classificações dos tumores dos pacientes de cada estudo.

Tabela 9 - Tipos histopatológicos dos tumores nos estudos selecionados.

<b>Tipo histopatológico tumoral</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Não disponível	03	10
Não realizado biópsia	03	10
Carcinoma endócrino bem diferenciado	10	33,3
Tumor endócrino bem diferenciado	01	3,3
Carcinoma neuroendócrino	01	3,3
Carcinóide brônquico típico	07	23,3
Tumor neuroendócrino brônquico	01	3,3
Carcinóide brônquico atípico	01	3,3
Gangliocitoma	02	6,6
Total	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

### 6.13 AVALIAÇÃO DO MAIOR DIÂMETRO DO MAIOR TUMOR

A proporção de pacientes em função do maior diâmetro do maior tumor primário secretor de GHRH não foi especificada em alguns estudos, tendo sido diferenciada em outros (Tabela 10).

Tabela 10 - Medidas do maior diâmetro do maior tumor dos 30 pacientes estudados.

<b>Intervalos</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
≤ 1,0 cm	01	3,3
1,1 a 3,0 cm	05	16,7
3,1 a 5,0 cm	10	33,3
5,1 a 7,0 cm	04	13,3
7,1 a 8,6 cm	05	16,7

Não aferidos	01	3,3
Não identificados	04	13,3
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

#### 6.14 LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

As localizações do tumor primário não foram especificadas em alguns estudos, tendo sido evidenciadas na tabela 11.

Tabela 11 - Localização do tumor primário dos 30 pacientes estudados.

<b>Localização</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Apêndice Cecal	01	3,3
Duodeno	01	3,3
Pâncreas	14	46,7
Pulmão	11	36,7
Sela Hipofisária	02	6,7
Não Identificado	01	3,3
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

#### 6.15 QUANTO À PRESENÇA DE METÁSTASES

A presença de implantes secundários (metástases) foi estudada comparando os pacientes em que estas eram presentes e aqueles em que não eram presentes. Os dados, conforme os estudos selecionados são evidenciados na tabela 12.

Tabela 12 - Avaliação de presença de metástases dos 30 pacientes estudados.

<b>Presença de Metástases</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Sim	12	40
Não	16	53,3
Não Avaliado	02	6,7
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

## 6.16 REALIZAÇÃO DE RESSECÇÃO TUMORAL

O procedimento de exérese tumoral foi estudado comparando os pacientes submetidos com aqueles em que cirurgia não foi realizada. Os dados, conforme os estudos selecionados são evidenciados na tabela 13.

Tabela 13 - Avaliação de realização de ressecção tumoral dos 30 pacientes estudados.

<b>RESSECÇÃO TUMORAL</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Sim	21	70,0
Não	09	30,0
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos. \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

## 6.17 EXAMES DIAGNÓSTICOS POR IMAGEM

A tabela abaixo (Tabela 14) evidencia os diferentes métodos de diagnóstico por imagem que foram utilizados nos pacientes dos estudos selecionados, porém não foram especificados em alguns estudos.

Tabela 14 - Exames diagnósticos por imagem realizados nos 30 pacientes descritos nos estudos selecionados.

<b>Exames de Imagem</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Broncoscopia	01	3,3
Cintilografia Paratireoideana	01	3,3
Mediastinoscopia	01	3,3
Octreotide scan	20	66,7
PET-scan	02	6,7
Radiografia de Tórax	03	10
Ressonância Magnética de Abdome	02	6,7
Ressonância Magnética de Crânio	27	90
Ressonância Magnética de Pelve	01	13,3

Ressonância Magnética de Tórax	01	3,3
Tomografia Computadorizada de Abdome	14	46,7
Tomografia Computadorizada de Crânio	01	3,3
Tomografia Computadorizada de Emissão de Único Fóton	01	3,3
Tomografia Computadorizada de Pelve	01	3,3
Tomografia Computadorizada de Tórax	09	30
Ultrassonografia de Abdome	01	3,3
Ultrassonografia Endoscópica	06	20
Não identificado	01	3,3

LEGENDA: \*N – número de artigos.\* \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

#### 6.18 INTERPRETAÇÃO DA IMAGEM HIPOFISÁRIA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE ACROMEGALIA

A tabela abaixo (Tabela 15) evidencia as diferentes condições da glândula pituitária nos pacientes dos estudos selecionados no momento do diagnóstico de acromegalia, porém não foram especificadas em alguns estudos.

Tabela 15 - A condição da hipófise no momento do diagnóstico de acromegalia.

<b>Hipófise</b>	<b>N*</b>	<b>%**</b>
Adenoma Hipofisário	02	6,7
Hiperplasia	10	33,3
Lesão Microcística	02	6,7
Macroadenoma	08	26,7
Não descrito	01	3,3
Normal	07	23,3
TOTAL	30	100

LEGENDA: \*N – número de artigos.\* \*\*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

## 7 DISCUSSÃO

Esta revisão, quanto ao gênero, evidencia que não há forte associação com a prevalência de acromegalia por tumores ectópicos secretores de GHRH, sendo a proporção mulher-homem de 1,3:1, dentre os 30 pacientes selecionados. Um estudo retrospectivo francês, encontrou proporção de valor concordante com 1,4 mulheres para cada homem (BORSON-CHAZOT et al., 2012). Também não há correlação entre a característica gênero e quaisquer outras variáveis daquelas analisadas. Análise, esta, que também não foi evidenciada em quaisquer outros estudos.

A análise descritiva dos estudos selecionados nesta revisão mostra que a idade dos pacientes no diagnóstico variou de 14 a 77 anos com um média de 40,7 anos. Média similar a um estudo iraniano cujo valor foi de 40,4 anos (GHAZI et al., 2013). Segundo um estudo francês em acromegalia, devido ao seu início insidioso, esta doença de forma geral é muitas vezes diagnosticada tardiamente (4 a 10 anos após o início), contudo nesta revisão o paciente mais jovem tinha 14 anos (CHANSON; SALENAVE, 2008). Não há distinção entre as médias de idade entre os trinta pacientes acromegálicos ectópicos daqueles de origem central (CHANSON; SALENAVE, 2008). Logo, conclui-se que não há diferença nas manifestações clínicas em relação ao tipo de acromegalia (GHAZI et al., 2013).

Dentre as faixas etárias categorizadas, a população adulta (>20 anos e <60 anos) deve ser encarada como o grupo que merece maior cuidado em relação a suspeita diagnóstica. Aproximadamente 83,3% dos pacientes tiveram a patologia de secreção ectópica de GHRH nesta idade. Houve maior prevalência dos casos na 6ª década de vida, com oito pacientes na faixa etária dos 50-59 anos, seguido por sete pacientes entre 30-39 anos.

Em relação à presença de NEM-1, encontramos uma prevalência desta condição em 10 dos 30 casos, estando todos estes correlacionados com a localização pancreática do tumor primário secretor de GHRH. Contudo, dois dos tumores pancreáticos não apresentaram diagnóstico de NEM-1. Não foram encontrados tumores em quaisquer outras localizações com presença de mutação MEN-1 em concomitância. Observou-se, também, que cinco de um total de seis pacientes sem esta mutação não apresentaram disseminação metastática. Porém, a análise quanto ao NEM-1 torna-se prejudicada, pois 14 dos 30 pacientes não foram

analisados quanto a esta mutação. Em um total de 25 casos de tumores pancreáticos, uma revisão francesa encontrou 19 casos com a mutação do gene MEN-1 (BORSON-CHAZOT et al., 2012).

Quanto ao tipo histopatológico do tumor, verificamos que a maior prevalência foi do tipo carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (CEBD) com dez pacientes, seguido do tipo carcinoma brônquico típico, com sete pacientes, embora houvesse discrepância em relação à terminologia de cada tumor. Seis pacientes não tiveram sua classificação descrita. Estudo holandês que analisou 51 casos concluiu que 66% dos tumores são carcinóides, sendo 79% desses de origem brônquica, e 28% de tumores pancreáticos (VAN DEN BRUEL et al., 1999).

Dos 11 tumores pulmonares, 36,4% são outros que não os carcinóides brônquicos típicos, dentre esses, 50% são neuroendócrinos. Dos 14 tumores pancreáticos, 64,2% são neuroendócrinos bem diferenciados. Dos carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados, foi possível contabilizar que sete dos 11 tumores sofreram disseminação metastática, em contrapartida, somente um dos sete carcinomas brônquicos típicos metastatizaram. Ainda quanto aos CEBDs, nove desses apresentaram seus maiores tumores com diâmetro igual ou acima de quatro centímetros.

Em relação à localização do tumor, os locais de maior prevalência são pâncreas com 14 pacientes, seguido de pulmão com 11, contudo também verificou-se a ocorrência, mesmo em baixa prevalência, em locais como sela hipofisária, apêndice cecal e duodeno. Além desses, um estudo iraniano ainda cita a existência em timo e adrenal (GHAZI et al., 2013).

No concernente à ressecção tumoral, 21 pacientes realizaram exérese das massas neoplásicas, porém se observou que as cirurgias não se relacionaram tanto com o tipo histopatológico bem como a presença de metástase dentre os 30 pacientes analisados. Metástase foi identificada em 40% dos pacientes, estando ausente em 53,3% e em dois pacientes esta condição não foi avaliada.

Dentre os exames de imagem utilizados no diagnóstico desses tumores ectópicos secretores de GHRH, verifica-se a realização de ressonância magnética craniana em 27 dos 30 pacientes com o objetivo principal de descartar causa central da acromegalia. Tomografias computadorizadas de abdome e tórax tiveram altos índices de realização, sendo ambas relacionadas com as localizações mais prevalentes do tumor primário. Dos 14 pacientes que realizaram a TC de abdome 13

possuíam tumores pancreáticos e dos 9 que realizaram este exame no tórax todos possuíam tumores no pulmão. O primeiro paciente submetido ao octreotide scan teve diagnóstico de acromegalia ectópica em 1996. Desde então, percebe-se o crescimento do número de casos diagnosticados com o emprego deste método, o que resultou em 18 dos 30 diagnósticos nos últimos 20 anos. Anterior ao uso deste tipo de imagem, somente cinco casos foram diagnosticados desde do primeiro caso em 1985.

Na suspeita de acromegalia ectópica, exames de imagem do tórax e do abdome frequentemente, revelarão a lesão ou as lesões causadoras. *Octreotide scan*, utilizando cintilografia com radiomarcadores de somatostatina confirma a presença de tumor neuroendócrino (BUTLER et al., 2012). Um estudo do Irã atestou a alta sensibilidade do *octreotide scan* no diagnóstico por imagem de tumores secretantes de GHRH em 19 dos 21 pacientes estudados (GHAZI et al., 2013).

Em estudo com 21 pacientes, 12 não apresentavam história médica de tumor e o diagnóstico apenas foi suspeitado por falta de evidência de um adenoma pituitário na ressonância magnética (GARBY et al., 2012). É importante ressaltar que a distinção entre lesões hiperplásicas e lesões adenomatosas é difícil, podendo resultar em um tratamento cirúrgico da hipófise desnecessário (BUTLER et al., 2012; GARBY et al., 2012; GHAZI et al., 2013). Dos 30 casos relatados, todos tiveram suas hipófises avaliadas, apresentando características não presentes em tumores de origem central, como hiperplasia (dez pacientes), macroadenoma (oito pacientes), lesão microcística (dois pacientes) ou até mesmo anatomia normal (sete pacientes). Números que estão próximos aos de uma revisão francesa, no qual dos 64 casos, a RM craniana foi interpretada como hiperplásica em 38 casos, adenomatosa em 13 e normal em 12 (BORSON-CHAZOT et al., 2012).

O mesmo estudo iraniano citado acima ainda atestou um atraso de dois a 18 anos entre a cirurgia pituitária e o estabelecimento do diagnóstico correto, entrando em conformidade com os relatos anteriores (GHAZI et al., 2013). Porém, outros tumores ectópicos só podem ser diagnosticados através de uma exploração intra-operatória cuidadosa (APPEL et al., 2012). Em estudo na França, verificou-se que quatro pacientes com suspeita de macroadenoma, sendo três deles portadores de NEM-1, passaram por ressecção de tumor; contudo, para dois deles, a histologia revelou apenas hiperplasia somatotrófica por hipersecreção de GHRH (GARBY et al., 2012). Isto corrobora para a necessidade de uma interpretação criteriosa da

ressonância magnética por um radiologista experiente. A dúvida quanto à presença de secreção ectópica de GHRH, deve ser suprimida com a realização da dosagem plasmática deste hormônio (GARBY et al., 2012).

Nesta revisão, não foram comparados concentrações séricas de GHRH, já que a maioria dos artigos não continham especificações técnicas de como tais níveis hormonais foram dosados. Portanto, com valores de referências discrepantes e aferições distintas não se poderia traçar paralelos fidedignos. Entretanto, na série de casos franceses constatou-se que todos os pacientes com acromegalia desta origem tiveram os seus níveis de GHRH plasmático aumentados, bem como nenhum dos 177 pacientes com adenoma secretor de GH apresentaram concentração elevada de GHRH, sendo esta medida a mais simples e a mais precisa para o diagnóstico (BUTLER et al., 2012; GARBY et al., 2012; GHAZI et al., 2013).

## 8 CONCLUSÃO

Das características analisadas neste estudo, foi notado que a faixa etária mais acometida esteve entre 21 e 59 anos, mesmo sendo uma doença rara, de baixa prevalência, porém, quanto a nível de gênero, não foi identificada associação estatística com quaisquer das variáveis analisadas no estudo. Foi visto também uma grande correlação desta doença com a presença de NEM-1, principalmente em se tratando de tumores de localização pancreática. Os tipos de tumores ectópicos secretores de GHRH encontrados demonstraram uma predominância dos neuroendócrinos bem diferenciados, sendo seguido pelos carcinoides brônquicos, localizados no pâncreas e pulmão, respectivamente. Os tumores neuroendócrinos foram aqueles de maior diâmetro e de maior índice de disseminação metastática. Para o diagnóstico, o exame de imagem mais acessível e eficiente é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), sendo utilizada a RNM, em momento inicial, para identificar ou não adenomas pituitários. Outra opção sugerida foi o *octreotide scan*, com uma sensibilidade alta entre os pacientes, que se mostrou a melhor inovação tecnológica nos últimos 20 anos, resultando num grande aumento do número de casos diagnosticados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APPEL, J. G. et al. Acromegaly due to an ectopic pituitary adenoma in the clivus: case report and review of literature. **Pituitary**, v. 15 Suppl 1, p. S53–6, dez. 2012.

BONADONNA, S. et al. Diagnosis and treatment of acromegaly and its complications: consensus guidelines. **Journal of endocrinological investigation**, 2005.

BORSON-CHAZOT, F. et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery. **Annales d'Endocrinologie**, v. 73, n. 6, p. 497–502, 2012.

BUTLER, P. W. et al. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: Clinical experience following tumor resection and long-Acting octreotide therapy. **Pituitary**, v. 15, n. 2, p. 260–265, 2012.

CHANSON, P.; SALENAVE, S. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 3, n. 1, p. 17, 2008.

COLAO, A. et al. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 1, p. 102–152, 2004.

CROWLEY, R. K. et al. Acromegaly associated with gangliocytoma. **Irish Journal of Medical Science**, v. 181, n. 3, p. 353–355, 2012.

DOGA, M. et al. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 12 Suppl 2, p. S89–94, 2001.

DOHERTY, G. M. et al. Lethality of Multiple Endocrine Neoplasia Type I. **World Journal of Surgery**, v. 22, n. 6, p. 581–587, 1 jun. 1998.

FIGUEIREDO, G. C.; TAVARES-NETO, J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. **Rev Bras Ortop**, v. 36, n. 11-12, p. 407-411, 2001.

GARBY, L. et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French

nationwide series of 21 cases. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 6, p. 2093–2104, 2012.

GHAZI, A. A. et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. **Endocrine**, v. 43, n. 2, p. 293–302, 2013.

GOLA, M. et al. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. **Pituitary**, v. 9, n. 3, p. 221–229, 2006.

HAMURCU, Z. et al. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of patients with acromegaly. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 60, n. 11, p. 1620–1626, 2011.

HOLDAWAY, I. M.; RAJASOORYA, C. Epidemiology of acromegaly. **Pituitary**, v. 2, p. 29–41, 1999.

PELLIZZON, R. D. F. Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 19, n. 2, p. 153–163, 2004.

REDDY, R.; HOPE, S.; WASS, J. Acromegaly. **BMJ**, v. 341, n. aug16 1, p. c4189–c4189, 16 ago. 2010.

SALA, E. et al. Growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor in a multiple endocrine neoplasia type 1 family with an uncommon phenotype. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 25, n. 7, p. 858–62, 2013.

SALEEM, T. Acromegaly Caused by Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Secreting Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia (MEN-1). **West Virginia Medical Journal**, v.108, n. 03, 2012.

SENGUPTA, N. et al. Acromegaly without acral changes: A rare presentation. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 16, n. 3, p. 457–9, 2012.

VAN DEN BRUEL, A. et al. Hormonal and volumetric long term control of a growth hormone-releasing hormone-producing carcinoid tumor. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 9, p. 3162–3169, 1999.

APÊNDICE A – Ficha de Sistematização de Dados

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACROMEGALIA CAUSADA POR  
 SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO LIBERADOR DE HORMÔNIO DO  
 CRESCIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA  
 FICHA DE SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO
TÍTULO DO ESTUDO:
AUTOR PRINCIPAL:
ANO DE PUBLICAÇÃO:
IDIOMA:
PERIÓDICO:
CLASSIFICAÇÃO QUALIS 2014 DO PERIÓDICO:
LOCAL DO ESTUDO:
OBJETIVO:

II - DADOS DE SISTEMATIZAÇÃO		
	Variável	Valor / Resposta
1	Gênero	
2	Idade do Diagnóstico	
3	Ano do Diagnóstico	
4	Presença de NEM-1	
5	Tipo Histopatológico do Tumor	
6	Localização do Tumor Primário	
7	Maior Diâmetro do Maior Tumor	
8	Presença de Metástases	
9	Ressecção Tumoral	
10	Exames Diagnósticos de Imagem	
11	Condição da Hipófise no Momento do Diagnóstico da Acromegalia	

Pastas

**Caixa de Entrada** 149**Lixo** 43

Rascunhos 15

Enviados

Excluídos

[Nova pasta](#)

## [RSC] Agradecimento pela submissão

**Saulo Mariz** 22:37

Para: Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra

Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra,

Agradecemos a submissão do trabalho "ASPECTOS EPIDEMIOLÓGIC ACROMEGALIA CAUSADA POR SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNI LIBERADOR DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA" para a revista Saúde & Ciência Online.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:

<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG/author/submission/347>

Login: gbellavarga

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Saulo Rios Mariz

Revista Saúde &amp; Ciência Online

Os Editores

Revista Saude &amp; Ciencia on line

<http://150.165.111.246/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG>



# REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA ONLINE

ISSN: 2317-8469

[CAPA](#) [SOBRE](#) [PÁGINA DO USUÁRIO](#) [PESQUISA](#) [ATUAL](#) [ANTERIORES](#)  
NOTÍCIAS

[Capa](#) > [Usuário](#) > [Autor](#) > [Submissões](#) > #347 > **Resumo**

## #347 SINOPSE

**RESUMO** [AVALIAÇÃO](#) [EDIÇÃO](#)

### SUBMISSÃO

**Autores** Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra  
**Título** ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACROMEGALIA CAUSADA POR SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO LIBERADOR DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA  
**Documento original** 347-687-1-SM.DOCX 2016-05-18  
**Docs. sup.** Nenhum(a) [INCLUIR DOCUMENTO SUPLEMENTAR](#)  
**Submetido por** Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra   
**Data de submissão** maio 18, 2016 - 04:37  
**Seção** ARTIGOS ORIGINAIS  
**Editor** Nenhum(a) designado(a)

### SITUAÇÃO

**Situação** Aguardando designação  
**Iniciado** 2016-05-18  
**Última alteração** 2016-05-18

### METADADOS DA SUBMISSÃO

[EDITAR METADADOS](#)

#### AUTORES

**Nome** Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra   
**Instituição/Afiliação** Universidade Federal de Campina Grande  
**País** Brasil  
**POLÍTICA DE CONFLITO DE INTERESSES** —  
**Resumo da Biografia** —  
 Contato principal para correspondência.

#### TÍTULO E RESUMO

**Título** ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ACROMEGALIA CAUSADA POR SECREÇÃO ECTÓPICA DE HORMÔNIO LIBERADOR DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA

**Resumo**  
 A presente revisão objetiva definir perfil epidemiológico dos pacientes portadores de acromegalia causada por tumores ectópicos secretores de GHRH; identificar principais correlações cirúrgicas e mecanismos desencadeadores; possíveis fatores de risco e sinais

OPEN JOURNAL  
SYSTEMS

[Ajuda do sistema](#)

USUÁRIO

Logado como:  
**gbellavarga**  
[Perfil](#)  
[Sair do sistema](#)

AUTOR

[Submissões](#)  
[Ativo \(1\)](#)  
[Arquivo \(0\)](#)  
[Nova submissão](#)

NOTIFICAÇÕES

[Visualizar](#)  
[Gerenciar](#)

CONTEÚDO DA  
REVISTA

Pesquisa

  
 Todos ▾  


Procurar

[Por Edição](#)  
[Por Autor](#)  
[Por título](#)

TAMANHO DE  
FONTE

de suspeição para diagnosticar tumores ectópicos produtores de GHRH. Revisão sistemática de relatos de caso e estudos de série de casos selecionados a partir de pesquisa em bibliotecas virtuais no período de janeiro de 2005 a dezembro 2015. Houve análise dos dados quantitativamente, sendo analisadas variáveis como: gênero, idade do diagnóstico, ano do diagnóstico, presença de Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1 (NEM-1), tipo histológico do tumor, localização do tumor primário, maior diâmetro do maior tumor, presença de metástases, ressecção tumoral, exames diagnósticos por imagem e condição da hipófise no momento do diagnóstico de acromegalia. Não há associação estatística entre gênero e acromegalia por tumores ectópicos secretores de GHRH. A faixa etária mais acometida está entre 21 e 59 anos e média de 40,7 anos. A NEM-1 foi diagnosticada em 33,3% dos pacientes, principalmente em tumores pancreáticos. O tipo histopatológico mais prevalente foi carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (CEBD), 10 pacientes. Os locais de maior prevalência são pâncreas e pulmão, 14 e 11 pacientes, respectivamente. A tomografia computadorizada (TC) foi muito utilizada, sendo utilizada a ressonância nuclear magnética (RNM), em momento inicial, para identificar ou não adenomas pituitários, realizada em 90% dos pacientes. O *octreotide scan* foi a melhor inovação nos últimos 20 anos, resultando num aumento do número de casos diagnosticados, 18 de 20 casos no período.

## INDEXAÇÃO

Área e sub-área do Conhecimento	Medicina. Endocrinologia.
Assunto	Acromegalia Ectópica
Palavras-chave	Acromegalia. Tumor. Hormônio liberador de hormônio do crescimento.
Geo-espacial	—
Cronológica ou histórica	—
Características da amostragem da pesquisa	—
Tipo, método ou ponto de vista	Revisão Sistemática
Idioma	pt

## AGÊNCIAS DE FOMENTO

Agências	Universidade Federal de Campina Grande
----------	--

## REFERÊNCIAS

- Referências
- Crowley RK, Al-Derazi Y, Lynch K, Rawluk D, Thompson CJ, Farrell M, et al. Acromegaly associated with gangliocytoma. *Ir J Med Sci.* 2012;181(3):353–5.
  - Reddy R, Hope S, Wass J. Acromegaly. *BMJ [Internet].* 2010 Aug 16;341(aug16 1):c4189–c4189. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c4189>
  - Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013;43(2):293–302.
  - Hamurcu Z, Cakir I, Donmez-Altuntas H, Bitgen N, Karaca Z, Elbuken G, et al. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of patients with acromegaly. *Metabolism.* 2011;60(11):1620–6.
  - Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(6):497–502.
  - Butler PW, Cochran CS, Merino MJ, Nguyen DM, Schrupp DS, Gorden P. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: Clinical experience following tumor resection and long-Acting octreotide therapy. *Pituitary.* 2012;15(2):260–5.
  - Saleem T. Acromegaly Caused by Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Secreting Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia (MEN-1). Vol. 108. *West Virginia Medical Journal;* 2012. p. 26, 27, 28, 29 e 30.
  - Sengupta N, Sinha U, Roy KS, Saha S. Acromegaly without acral changes: A rare presentation. *Indian J Endocrinol Metab [Internet].* 2012;16(3):457–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3354862&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  - Sala E, Ferrante E, Verrua E, Malchioldi E, Mantovani G, Filopanti M, et al. Growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor in a multiple endocrine neoplasia type 1 family with an uncommon phenotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2013;25(7):858–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542451>
  - Pellizzon RDE. Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). *Acta Cir Bras.* 2004;19(2):153–63.
  - FIGUEIREDO, G. C.; TAVARES-NETO J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. *Rev Bras Ortop;* 2001. p. 407–11.
  - Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2008;3(1):17. Available from: <http://www.ijrd.com/content/3/1/17>
  - Van Den Bruel A, Fevery J, Van Dorpe J, Hofland L, Bouillon R. Hormonal and volumetric long term control of a growth hormone-releasing hormone-producing carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3162–9.
  - Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2093–104.
  - Appel JG, Bergsneider M, Vinters H, Salamon N, Wang MB, Heaney AP. Acromegaly due to an ectopic pituitary adenoma in the clivus: case report and review of literature. *Pituitary [Internet].* 2012 Dec;15 Suppl 1:S53–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960210>