

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

Cátia Sueli de Souza Eufrazino Gondim^{1*}; Giorgi Bella Varga Nobre Bezerra²; Marcos Guedes Miranda Junior²; Nathália Porto Rangel Travassos².

1. Docente de Clínica Médica. Unidade Acadêmica de Medicina (UAMED). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). *Correspondência: Rua Montevideo, 720, sala 803 - Bela Vista - Campina Grande, PB. CEP: 58428-790. E-mail: catiasse@gmail.com
2. Discentes do Curso de Medicina. UAMED-CCBS-UFCG.

RESUMO

A presente revisão objetiva definir o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de acromegalia causada por tumores ectópicos secretores de GHRH além de identificar as principais correlações cirúrgicas, os mecanismos desencadeadores e os possíveis fatores de risco e sinais de suspeição para diagnosticar tumores ectópicos produtores de GHRH. Trata-se de uma 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. A análise quantitativa considerou 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 com 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 o 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 em um aumento do número de casos diagnosticados, 18 de 20 casos no período.

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

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ACROMEGALY CAUSED BY ECTOPIC SECRETION OF HORMONE RELEASING OF GROWTH HORMONE:

A SYSTEMATIC REVIEW.

ABSTRACT

This review aims at defining the epidemiological profile of patients with acromegaly caused by ectopic tumors secreting GHRH; identifying major surgical correlations and trigger mechanisms; possible risk factors and signs of suspicion to diagnose ectopic tumors producing GHRH. It was performed a systematic review of case reports and series studies of selected cases from researches in virtual libraries from January, 2005 to December, 2015. There was quantitative data analysis, being analyzed variables such as gender, age at diagnosis, year of diagnosis, presence of Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1), histological type of the tumor, location of primary tumor, the larger diameter of the largest tumor, metastasis, tumor resection, diagnostic imaging tests and condition of the hypophysis at the time of acromegaly diagnosis. There is no statistical association between gender and acromegaly by ectopic tumors secreting GHRH. The most affected age group is between 21 and 59 years and an average of 40.7 years. The MEN-1 was detected in 33.3% of patients, mainly in pancreatic tumors. The most prevalent histological type was the well differentiated neuroendocrine carcinoma, in 10 patients. The most prevalent locations are pancreas and lung, in 14 and 11 patients, respectively. Computed tomography (CT) was widely used, being used magnetic resonance imaging (MRI) at the initial stage, in order to identify or not pituitary adenomas, performed in 90% of patients. The octreotide scan was the best innovation in the past 20 years, resulting in an increase of the number of diagnosed cases: 18 cases from a total of 20 during the period.

Keywords: Acromegaly. Tumor. Hormone Releasing Of Growth Hormone.

INTRODUÇÃO

A 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 (1). A média da prevalência varia entre 38 a 69 casos por milhão (2). Acromegalia resultante da secreção ectópica do Hormônio Liberador de Hormônio do Crescimento (GHRH) é rara (3,4). Desde a descoberta do hormônio liberador do Hormônio do Crescimento, há 30 anos, houve apenas 99 casos relatados em toda a literatura (3,5). Há estimativas que contabilizam entre 0,5–5% de todos os casos de acromegalia (6).

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 (3).

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 (7).

Caracterizam-se por ser, geralmente, grandes e fáceis de localizar usando Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) e Cintilografia com Receptor de Somatostatina (5). 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 (5, 8).

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) (5). A NEM-1 é definida como a presença de dois dos seguintes tumores: paratireoide, TNE e neoplasia pituitária (7). Nestes, a associação de um microprolactinoma com um tumor pancreático secretante de GHRH pode ser enganosa (5). Em famílias portadoras de NEM-1, a secreção de GHRH foi descrita em apenas cinco casos em toda a literatura (9). A mutação para NEM-1 deve ser sistematicamente investigada em paciente com tumores pancreáticos (5). Estes tumores têm um bom prognóstico, mesmo nas formas metastáticas, que representam 50% dos casos (9). 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.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consta de uma Revisão Sistemática de 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 hormônio liberador de hormônio do crescimento, nos bancos de dados eletrônicos *MEDLINE/PubMED*, *Web Of Science*, *Scopus*, *OneFile (Gale)* e *Medknow Publications*. Foram selecionados trabalhos publicados no período de 2005 a 2015, que dispusessem das seguintes variáveis a

serem analisadas: 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.

O acesso à base de dados do Portal Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) se deu 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). A revisão foi feita durante os meses de janeiro e fevereiro de 2016. Os artigos 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 (10).

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: disponibilidade dos textos no portal de 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. Foram excluídas 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.

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 (11).

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

A seleção dos artigos foi realizada inicialmente 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; resgate do artigo completo em revistas disponíveis no Portal da CAPES; leitura do artigo completo pelos revisores para seleção ou exclusão do artigo; As discordâncias foram submetidas à avaliação para inclusão ou exclusão, em consenso.

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. As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas, sendo criado um corpo de texto. Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores (11). 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), se continha 100% das variáveis; classe B (ótima ou boa), se possuía de 76 a 99% das variáveis; classe C (regular), aqueles de 51 a 75% das variáveis e classe D (ruim) se 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 244 textos na 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.

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).

Foram excluídos deste estudo os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão ou os que foram enquadrados nos critérios de exclusão. Os artigos selecionados foram analisados quanto às 11 (onze) 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 (11). A consolidação dessa análise esta representada na tabela 1.

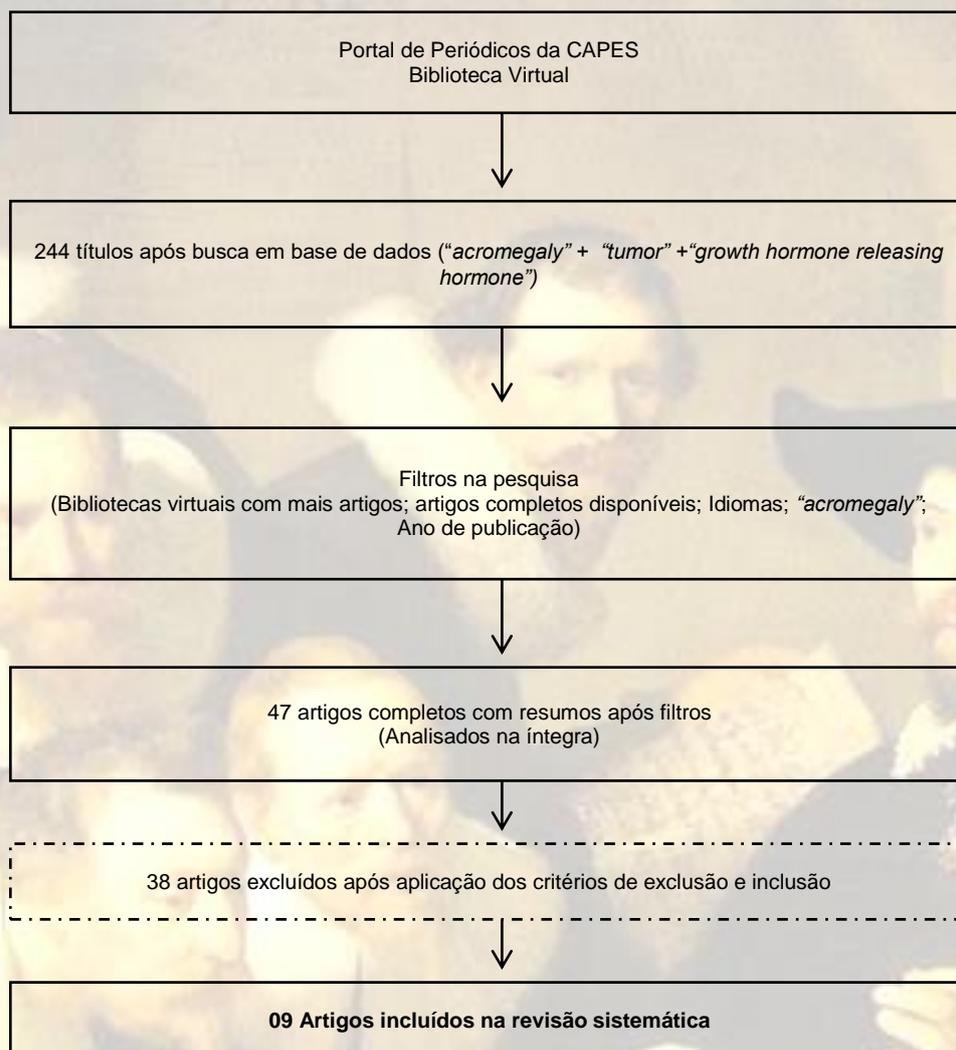


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

Os 09 (nove) 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.

Tabela 1. Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.

Qualidade da descrição	N*	%**
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.

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

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

Local do estudo	N*	%**
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.

Sobre a classificação quanto ao tipo de estudo, em sua maioria, os 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.

Estudo	Tipo de estudo
(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

Houve grande diversidade no resgate dos artigos em função do periódico no qual foram publicados. 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.

Periódico	N*	Qualis 2014
<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
TOTAL	09	

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

Tomando-se o total de pacientes envolvidos nos estudos selecionados, a população acompanhada somou 30 pacientes, sem restrição de faixa etária. Considerando a faixa etária dos pacientes estudados, todos os relatos especificaram a idade dos pacientes. As idades descritas eram aquelas dos pacientes quando da abertura do prontuário ou quando do início do seguimento pelos autores (Tabela 5).

Tabela 4. Frequência dos pacientes conforme a faixa etária.

Idade	N*	%**
≤ 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.

A análise descritiva dos estudos selecionados nesta revisão mostra que a idade dos pacientes no diagnóstico variou de 14 a 77 anos com uma média de 40,7 anos. Média similar a um estudo iraniano cujo valor foi de 40,4 anos (3). 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 (12). Não há distinção entre as médias de idade entre os trinta pacientes acromegálicos ectópicos daqueles de origem central (12). Logo, conclui-se que não há diferença nas manifestações clínicas em relação ao tipo de acromegalia (3).

Dentre as faixas etárias categorizadas, a população adulta (com mais de 20 anos e menos de 60 anos de idade) 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 faixa etária. Houve maior prevalência dos casos na sexta década de vida, com oito pacientes na faixa etária dos 50-59 anos, seguido por sete pacientes entre 30-39 anos.

Todos os artigos também especificaram o gênero dos seus respectivos pacientes (Tabela 6). Evidencia-se 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 (5). 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.

Tabela 5. Frequência dos pacientes em função do gênero.

Gênero	N*	%*
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.

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

Tabela 6. Ano do diagnóstico dos 30 pacientes estudados.

Ano	N*	%**
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.

Em função da confirmação da portabilidade de genes NEN-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.

A Tabela 8 evidencia o resultado destes pacientes. 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 (5).

Tabela 7. Prevalência de NEM-1 nos pacientes dos estudos sistematizados.

Estudo	Portadores de NEM-1	Não portadores de NEM-1	Não investigados para NEM-1
(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

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.

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 (13).

Tabela 8. Tipos histopatológicos dos tumores nos estudos selecionados.

Tipo histopatológico tumoral	N*	%**
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.

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 7 dos 11 tumores sofreram disseminação metastática, em contrapartida, somente 1 dos 7 carcinomas brônquicos típicos metastatizaram. Ainda quanto aos CEBD, 9 desses apresentaram seus maiores tumores com diâmetro igual ou acima de quatro centímetros.

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 9. Medidas do maior diâmetro do maior tumor dos 30 pacientes estudados.

Intervalos	N*	%**
≤ 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.

As localizações do tumor primário não foram especificadas em alguns estudos, sendo apresentadas na tabela 11.

Tabela 10. Localização do tumor primário dos 30 pacientes estudados.

Localização	N*	%**
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.

Em relação à localização do tumor, os locais de maior prevalência são pâncreas com 14 pacientes, seguido de pulmão com 11. Contudo, também se verificou 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 (3).

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 apresentados na tabela 12.

Tabela 11. Avaliação de presença de metástases dos 30 pacientes estudados.

Presença de Metástases	N*	%**
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.

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

Tabela 12. Avaliação de realização de ressecção tumoral dos 30 pacientes estudados.

RESSECÇÃO TUMORAL	N*	%**
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.

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 com 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.

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

Tabela 13. Exames diagnósticos por imagem realizados nos 30 pacientes descritos nos estudos selecionados.

Exames de Imagem	N*	%**
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.

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. Dos 9 indivíduos 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 o 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 (6). Um estudo do Irã atestou a alta sensibilidade dessa técnica no diagnóstico por imagem de tumores secretantes de GHRH, em 19 dos 21 pacientes estudados (3).

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

Tabela 14. A condição da hipófise no momento do diagnóstico de acromegalia.

Hipófise	N*	%**
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.

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 (14). É importante ressaltar que a distinção entre lesões

hiperplásicas e lesões adenomatosas é difícil, podendo resultar em um tratamento cirúrgico da hipófise, desnecessário (3,6,14). Dos 30 casos relatados, todos tiveram suas hipófises avaliadas, apresentando características não presentes em tumores de origem central, como hiperplasia (10 pacientes), macroadenoma (8 pacientes), lesão microcística (2 pacientes) ou até mesmo anatomia normal (7 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 (5). O mesmo estudo iraniano citado anteriormente, ainda atestou um atraso de 2 a 18 anos entre a cirurgia pituitária e o estabelecimento do diagnóstico correto, entrando em conformidade com os relatos anteriores (3). Porém, outros tumores ectópicos só podem ser diagnosticados através de uma exploração intra-operatória cuidadosa (15). Em estudo na França, verificou-se que 4 pacientes com suspeita de macroadenoma, sendo 3 deles portadores de NEM-1, passaram por ressecção de tumor; contudo, para 2 deles, a histologia revelou apenas hiperplasia somatotrófica por hipersecreção de GHRH (14). 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 (14).

Nesta revisão, não foram comparadas as 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 (3,6,14).

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 ao 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 seguidos 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 em um grande aumento do número de casos diagnosticados.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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>
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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>
9. Sala E, Ferrante E, Verrua E, Malchiodi 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>
10. Pellizzon RDF. Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em

- Ciências da Saúde). *Acta Cir Bras.* 2004;19(2):153–63.
11. 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.
 12. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2008;3(1):17. Available from: <http://www.ojrd.com/content/3/1/17>
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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>

Recebido: maio / 2016

Aceito: agosto / 2016