

Artigo original

Risco de pólipos e cancro colorretal em doentes com acromegalia: experiência de 20 anos



Henrique Vara Luiz^{a,*}, Ana Almeida Nunes^b, Tiago Nunes da Silva^a, Isabel Manita^a,
Luísa Raimundo^a, João de Freitas^b e Jorge Portugal^a

^a Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^b Serviço de Gastrenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 4 de dezembro de 2013

Aceite a 11 de março de 2014

On-line a 18 de junho de 2014

Palavras-chave:

Acromegalia
Pólipos
Cancro colorretal
Divertículos
Colonoscopia

R E S U M O

Introdução: A literatura sugere que a acromegalia está associada a risco de pólipos e cancro colorrectal (CCR), não existindo dados consensuais quanto aos fatores associados ao seu desenvolvimento.

Objetivos: Calcular a prevalência de pólipos adenomatosos (PA), pólipos hiperplásicos (PH), CCR e divertículos do cólon (DC) em doentes com acromegalia; comparar com as respetivas prevalências na população em geral; estudar relação entre os achados endoscópicos e os níveis de hormona de crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina 1, a duração da doença e a presença de fibromas cutâneos.

Métodos: Estudo retrospectivo com análise dos processos clínicos dos doentes, seguidos no Hospital Garcia de Orta entre 1992-2012.

Resultados: Identificados 33 indivíduos com acromegalia, 28 dos quais submetidos a pelo menos uma colonoscopia. A prevalência de alterações encontradas neste estudo versus dados na população em geral foi: PA 14,3 versus 38% ($p=0,0098$), PH 14,3 versus 9% ($p=0,33$), CCR 7,1 versus 1% ($p=0,0012$) e DC 21,4 versus 19% ($p=0,75$). Nos doentes com acromegalia e CCR a mediana da duração da doença (anos) foi de 30, comparativamente a 11 no grupo sem alteração na colonoscopia ($p=0,028$). Não houve diferenças significativas nos valores hormonais nem na presença de fibromas cutâneos.

Conclusões: Nos doentes com acromegalia foram encontrados significativamente menos PA e mais CCR que na população em geral. A duração da doença foi significativamente maior nos doentes com acromegalia e CCR, comparativamente ao grupo sem alteração na colonoscopia. Não se obteve relação entre os achados endoscópicos e os doseamentos laboratoriais ou os fibromas cutâneos. Este estudo realça o risco de CCR na acromegalia e sugere a duração da doença como um dos possíveis fatores associados ao desenvolvimento de neoplasia do cólon. No entanto, o número limitado de doentes não permite obter conclusões válidas e incentiva a realização de estudos a nível nacional.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier Espanha, S.L. Todos os direitos reservados.

Risk of polyps and colorectal cancer in patients with acromegaly: A 20-year experience

A B S T R A C T

Keywords:

Acromegaly
Colon polyps
Colorectal cancer
Colon diverticula
Colonoscopy

Introduction: Several studies suggest that acromegaly is associated with an increased risk of colon polyps and colorectal cancer (CRC). There is no consensus on the factors associated with its development.

Objectives: To assess the prevalence of colon adenomas (CA), hyperplastic polyps (HP), CRC and colon diverticula (CD) in patients with acromegaly; to compare with the prevalence in the general population; to determine the relationship between colonoscopic lesions and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels, the duration of the disease and the presence of skin tags.

Methods: Retrospective study with analysis of medical records of the patients, followed in Garcia de Orta hospital, between 1992 and 2012.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: hvaraluiz@gmail.com (H. Vara Luiz).

Results: Thirty three patients with acromegaly were identified and 28 underwent at least one endoscopic examination. The prevalence of abnormalities found in this study versus data in the general population was: CA 14.3 versus 38% ($p=0.0098$), HP 14.3 versus 9% ($p=0.33$), CRC 7.1 versus 1% ($p=0.0012$) and CD 21.4 versus 19% ($p=0.75$). In patients with acromegaly and CRC the median disease duration (years) was 30 compared to 11 in the group without any colonoscopic lesion ($p=0.028$). There were no significant differences in hormone levels or in the presence of skin tags.

Conclusions: Patients with acromegaly had significantly less CA and more CRC than the general population. Disease duration was significantly higher in patients with acromegaly and CRC, compared to those with no colonoscopic abnormalities. There was no relationship between endoscopic findings and laboratory results or skin tags. This study highlights the risk of CRC in acromegaly and suggests the duration of the disease as one of the possible factors associated with the development of cancer. However, the limited number of patients prevents reaching valid conclusions and encourages the performance of studies at a national level.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Acromegalia é uma doença rara com uma prevalência de 40-125 casos por milhão e uma incidência de 3-4 casos por milhão por ano¹. A distribuição é idêntica por ambos os sexos. Caracteriza-se por hipersecreção persistente de hormona de crescimento (GH) no adulto e associa-se a macroadenoma hipofisário na maioria dos casos². O seu fenótipo é insidioso e variado. Quando há suspeita clínica, um doseamento de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) sérico acima do limite superior do normal para a idade sugere a doença. O diagnóstico é confirmado quando ocorre supressão inadequada de GH sérica durante a prova de tolerância à glicose oral (PTGO). Para determinar a causa, o primeiro exame a solicitar deverá ser a ressonância magnética nuclear da região selar. O tratamento inicial é, na maioria dos casos, cirúrgico, efetuado geralmente por via transesfenoidal²⁻⁴.

Alguns estudos sugerem que a acromegalia está associada a risco aumentado de pólipos adenomatosos (PA), pólipos hiperplásicos (PH), cancro colorretal (CCR) e divertículos do cólon (DC)⁵⁻⁸. O aumento do IGF-1 nestes doentes pode ter efeitos proliferativos e antiapoptóticos, contribuindo para as alterações observadas na colonoscopia. Por este motivo, as *guidelines* mais recentes recomendam efetuar exame endoscópico total logo após o diagnóstico da doença². Apesar da maioria dos CCR ser proveniente de PA, foi recentemente reconhecido o potencial maligno dos PH^{9,10}. Na literatura há resultados discrepantes sobre os eventuais fatores associados ao desenvolvimento de lesões do cólon nos indivíduos com acromegalia^{6-8,11}.

Os objetivos deste estudo são: 1) calcular a prevalência de PA, PH, CCR e DC num grupo de doentes com acromegalia, utilizando os dados da colonoscopia inicial; 2) comparar com as respetivas prevalências na população em geral; e 3) nos acromegálicos, estudar se existe relação entre cada um dos achados endoscópicos e os níveis de GH e IGF-1 (doseados na altura da colonoscopia), a duração da doença (definida como superior ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a realização do procedimento) e a presença de ≥ 3 fibromas cutâneos.

Métodos

Estudo retrospectivo com análise dos processos clínicos dos doentes acromegálicos, seguidos em consulta externa de Endocrinologia no Hospital Garcia de Orta (HGO) entre 1992-2012 (período de 20 anos).

O diagnóstico de acromegalia foi efetuado por suspeita clínica, IGF-1 sérico acima do limite superior do normal para a idade e supressão inadequada de GH sérica durante a PTGO ($\text{GH} \geq 1 \text{ ng/mL}$). Considerou-se doença ativa se doseamentos de

IGF-1 fora dos valores de referência e/ou GH ocasional ou durante PTGO $\geq 1 \text{ ng/mL}$. A GH sérica foi doseada por quimioluminescência utilizando Immulite® 2000 (Euro/DPC Ltd. Gwynedd, Reino Unido) com resultado em ng/mL. O método de determinação do IGF-1 sérico foi também quimioluminescência e a unidade de medida usada ng/mL. Valores apresentados em nmol/L foram multiplicados por 7,65 para conversão em ng/mL. Procedeu-se ao cálculo do índice de IGF-1 de modo a corrigir o valor de IGF-1 para a idade (índice de IGF-1 = IGF-1 medido/limite superior da normalidade para a idade).

A colonoscopia foi realizada no HGO ou no exterior, por diferentes executantes. Utilizou-se preparação oral standard com polietilenoglicol na maioria dos casos. Os pólipos identificados foram excisados e submetidos a exame anatomopatológico. Foram apenas estudados os dados relativos à primeira colonoscopia realizada (exame inicial).

A análise estatística foi efetuada em SPSS 20.0. Para as variáveis contínuas a normalidade foi avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk. No caso das populações a comparar terem distribuição normal, o resultado foi apresentado pela média \pm desvio-padrão (SD) e utilizado o teste t de Student. Se ausência de normalidade em pelo menos uma das populações, os valores foram referidos pela mediana e percentis e a análise estatística efetuada pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis discretas foram estudadas através do teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher. Para comparar prevalências de alterações na colonoscopia entre doentes com acromegalia e a população em geral (teórica) foi utilizado o teste para proporções. Considerou-se um nível de significância de 5% ($p=0,05$).

Resultados

Durante o período de estudo, 37 doentes com diagnóstico confirmado de acromegalia foram seguidos em consulta externa de Endocrinologia no HGO. Desses, excluíram-se 4 por dados insuficientes no processo clínico. Foram então incluídos 33 doentes, apresentando-se as suas características na tabela 1. Destacam-se uma distribuição por género semelhante, com a maioria dos diagnósticos efetuados entre a 4.^a e a 6.^a décadas de vida e um período desde o início do quadro clínico até ao diagnóstico de $6,4 \pm 6,3$ anos. Nenhum dos indivíduos tinha história familiar de CCR e a maioria apresentava ≥ 3 fibromas cutâneos (54,5%).

Vinte e oito doentes (84,8%) efetuaram pelo menos uma colonoscopia. A sua caracterização está representada na tabela 2. O exame endoscópico foi realizado $13,5 \pm 8,4$ anos após o início das manifestações clínicas. Apesar de 23 doentes (82,1%) terem sido submetidos a terapêutica antes da realização da colonoscopia (mais frequentemente cirurgia transesfenoidal), a maioria mantém doença ativa. A preparação do cólon foi classificada como boa

Tabela 1

Características clínicas e laboratoriais dos doentes com diagnóstico de acromegalia incluídos no estudo

Doentes com acromegalia (n = 33)	
<i>Género</i>	
Feminino	17 (51,5%)
Masculino	16 (48,5%)
<i>Idade início sintomas (anos)</i>	40,1 ± 11,5
<i>Idade diagnóstico (anos)</i>	46,4 ± 11,7
<i>História familiar de CCR</i>	0
<i>≥ 3 fibromas cutâneos</i>	
Sim	18 (54,5%)
Não	13 (39,4%)
Desconhecido	2 (6,1%)
<i>GH sérica ao diagnóstico (ng/mL)</i>	19,9 ± 23,2
<i>IGF-1 sérico ao diagnóstico (ng/mL)</i>	787,9 ± 448

em 4 casos (14,3%) e deficiente em 11 (39,3%); a progressão foi total (até ao cego) em 20 doentes (71,4%) e não total em 6 (21,4%).

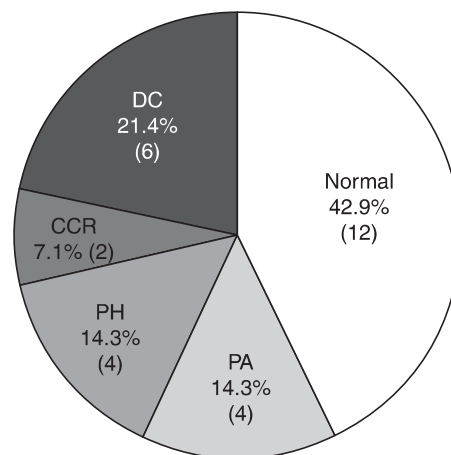
Os resultados da colonoscopia inicial estão representados na figura 1. O exame foi considerado normal em 12 doentes (42,9%). Foram identificados PA em 4 casos (14,3%), dos quais 2 apresentavam lesões múltiplas (número máximo de 2 adenomas) e um tinha uma lesão com dimensão superior a 1 cm, estando os adenomas localizados no reto (2 casos), cólon descendente (um caso) e cólon ascendente (um caso). Outros 4 doentes (14,3%) apresentavam PH, 3 com mais do que uma lesão (máximo de 10 pólipos), todos medindo menos de 1 cm e localizando-se na sigmoideia (2 casos) e no reto/sigmoideia (2 casos). Foi efetuado diagnóstico de CCR em 2 casos (7,1%), ambos envolvendo a sigmoideia e com dimensão superior a 1 cm. Identificaram-se DC em 6 doentes (21,4%).

Para obter prevalências de alterações endoscópicas relativas à população em geral foram utilizados dados de 2 estudos: um estudo nacional com colonoscopia realizada para rastreio de CCR em 2.700 indivíduos (idade média 56 anos, 47% ♂ e 53% ♀), que identificou prevalência de PA 38% e de CCR 1%¹², e um estudo internacional em que o rastreio foi efetuado em 214 casos (idade

Tabela 2

Caracterização dos doentes com acromegalia submetidos a colonoscopia inicial

Doentes com acromegalia submetidos a colonoscopia inicial (n = 28)	
<i>Local de realização do exame</i>	
HGO	24 (85,7%)
Exterior	4 (14,3%)
<i>Idade colonoscopia (anos)</i>	53,9 ± 11,3
<i>Tempo entre início sintomas e colonoscopia (anos)</i>	13,5 ± 8,4
<i>Terapêutica antes da colonoscopia</i>	
Sim	23 (82,1%)
Não	5 (17,9%)
<i>Doença ativa à data da colonoscopia</i>	
Sim	23 (82,1%)
Não	5 (17,9%)
<i>GH sérica à data da colonoscopia (ng/mL)</i>	7,6 ± 16,1
<i>IGF-1 sérico à data da colonoscopia (ng/mL)</i>	446,5 ± 308,9
<i>Preparação</i>	
Boa	4 (14,3%)
Razoável	9 (32,1%)
Deficiente	11 (39,3%)
Desconhecida	4 (14,3%)
<i>Progressão</i>	
Total (até cego)	20 (71,4%)
Cólon ascendente	1 (3,6%)
Ângulo hepático	1 (3,6%)
Cólon transversal	2 (7,1%)
Cólon descendente	2 (7,1%)
Desconhecida	2 (7,1%)

**Figura 1.** Resultados da colonoscopia inicial, efetuada aos doentes com acromegalia (n = 28).

média 57 anos, 56% ♂ e 44% ♀), com prevalência de PH 9% e de DC 19%⁸.

Comparativamente à população em geral (teórica), os doentes com acromegalia apresentaram significativamente menos PA ($p = 0,0098$) e mais CCR ($p = 0,0012$). As diferenças não foram significativas para os PH e os DC (tabela 3).

A tabela 4 esquematiza a relação entre a presença de alterações endoscópicas e os níveis de GH e IGF-1 (doseados na altura do exame), nos indivíduos com acromegalia. Destaca-se o facto dos acromegálicos em que foram identificados PH apresentarem doseamento de GH superior ao dos doentes com colonoscopia normal, embora sem significado estatístico ($p = 0,069$). Do mesmo modo, obteve-se um doseamento de IGF-1 superior nos doentes com acromegalia e PH comparativamente àqueles com resultado normal, sem significância estatística ($p = 0,091$). Quando se utilizou o índice de IGF-1, as diferenças também não foram significativas para qualquer dos achados endoscópicos.

A tabela 5 representa a associação entre os achados endoscópicos e a duração da doença (definida como superior ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a realização do exame), nos doentes com acromegalia. Pretende-se realçar que a duração foi significativamente maior nos acromegálicos com CCR, comparativamente aos doentes com procedimento considerado normal ($p = 0,028$).

Embora todos os doentes com PH apresentassem um número de fibromas cutâneos ≥ 3 , não se identificou associação entre qualquer dos resultados da colonoscopia e a presença dessas lesões (tabela 6).

Dos 28 doentes que realizaram colonoscopia inicial, 8 (28,6%) foram submetidos a exame subsequente.

Relativamente ao follow-up dos 33 doentes acromegálicos estudados, 25 (75,8%) mantêm seguimento, 5 (15,1%) abandonaram a consulta e 3 (9,1%) faleceram; as causas de morte foram CCR (um caso), acidente vascular cerebral (AVC) isquémico (um caso) e suicídio (um caso).

Tabela 3

Comparação de prevalências de alterações na colonoscopia entre doentes com acromegalia e a população em geral. Valores p significativos estão apresentados a negrito

	Acromegalia (n = 28)	População em geral	Valor p
PA (%)	14,3	38	0,0098
PH (%)	14,3	9	0,33
CCR (%)	7,1	1	0,0012
DC (%)	21,4	19	0,75

Tabela 4

Análise da relação entre as alterações na colonoscopia e os níveis de GH e IGF-1 nos doentes com acromegalia. Procedeu-se a comparação entre cada um dos diagnósticos (PA, PH, CCR e DC) e resultado normal. Apesar de algumas diferenças observadas, não se obteve nenhum valor p significativo

	Normal	PA	PH	CCR	DC
GH (ng/mL)	Mediana 1,7 P25 0,53 P75 4,13	Mediana 2,69 P25 1,52 P75 7,63 p=0,396	Mediana 16,95 P25 3,57 P75 69,03 p=0,069	Mediana 6,1 P25 2	Mediana 2,05 P25 0,58 P75 7,23 p=0,851
IGF-1 (ng/mL)	Mediana 368 P25 216 P75 555,9 Média ± SD 375,1 ± 186,5	Mediana 480 P25 271,25 P75 488,5 p=0,716	Média ± SD 604,1 ± 309,7 p=0,091	Mediana 483,35 P25 381,7 p=0,465	Mediana 265,5 P25 108,75 P75 865 p=0,779
Índice IGF-1	Mediana 1,58 P25 0,98 P75 2,19	Mediana 2,27 P25 1,13 P75 2,41 p=0,33	Mediana 1,8 P25 1,55 P75 3,84 p=0,4	Mediana 2,46 P25 1,8 p=0,2	Mediana 1,08 P25 0,46 P75 3,52 p=0,64

Tabela 5

Análise da associação entre os achados na colonoscopia e a duração da doença nos doentes com acromegalia. Procedeu-se seguindo o mesmo modelo da tabela 4. Valores p significativos estão apresentados a negrito

	Normal	PA	PH	CCR	DC
Duração da doença (anos)	Mediana 11 P25 6,25 P75 19,25 Média ± SD 12,17 ± 7,7	Média ± SD 6,5 ± 3,87 p=0,186	Mediana 10 P25 9,25 P75 25 p=0,67	Mediana 30 P25 29 p=0,028	Média ± SD 14,33 ± 4,93 p=0,542

Tabela 6

Análise da relação entre as alterações endoscópicas e a presença de ≥ 3 fibromas cutâneos nos doentes com acromegalia. Não se obteve nenhum valor p significativo

	Presença de ≥ 3 fibromas cutâneos (%)		
PA	Sim	75	p=1
	Não	58,3	
PH	Sim	100	p=0,132
	Não	54,2	
CCR	Sim	50	p=1
	Não	61,5	
DC	Sim	50	p=0,653
	Não	63,6	

Discussão

Dos 33 doentes com acromegalia incluídos neste estudo, a maioria (28 casos, 84,8%) foi submetida a pelo menos uma colonoscopia. Identificou-se alteração em mais de metade dos exames endoscópicos iniciais (16 doentes, 57,1%): PA em 4 (14,3%), PH em outros 4 (14,3%), CCR em 2 (7,1%) e DC em 6 (21,4%). Os casos de CCR foram diagnosticados em doentes do sexo feminino, aos 75 e 65 anos, com lesão envolvendo a sigmoideia e dimensão superior a 1 cm. Uma das doentes acabou por falecer no contexto do CCR, por progressão da doença; a outra foi operada e entrou em remissão, tendo falecido 16 anos depois por AVC isquémico. Estes dados apoiam a necessidade de submeter todos os doentes a colonoscopia, preferencialmente logo após o diagnóstico. O facto de as lesões estarem por vezes localizadas no cólon ascendente torna recomendável efetuar exame endoscópico total. Os motivos da não realização do procedimento em 5 casos foram: abandono precoce da consulta (4 casos) e recusa do próprio (um caso).

Os acromegálicos apresentaram significativamente menos PA e mais CCR que a população em geral, não se obtendo diferenças estatisticamente significativas para os PH e os DC. Estes resultados

encontram-se de acordo com a literatura apenas no que respeita ao CCR, uma vez que a maioria dos estudos semelhantes demonstrou uma prevalência aumentada de todas estas lesões do cólon nos indivíduos com acromegalia⁵⁻⁸.

O grupo com acromegalia e PH teve valores de GH e de IGF-1 superiores àquele com colonoscopia normal. Embora esta diferença não tenha demonstrado significado estatístico, sugere-se que o aumento dos valores hormonais pode ter contribuído para a formação de PH. A duração da doença foi significativamente maior nos doentes com CCR, comparativamente àqueles que não apresentaram alterações no exame. Além disso, os 2 casos de CCR apresentavam valores hormonais elevados na altura de realização do procedimento endoscópico. Estes dados levam-nos a questionar se o grande período de tempo a que essas doentes estiveram sujeitas aos efeitos do GH e do IGF-1 pode ter contribuído para o desenvolvimento de CCR. Não se obteve associação entre qualquer das alterações na colonoscopia e a presença de fibromas cutâneos.

Este trabalho realça o risco de CCR na acromegalia e sugere a duração da doença como um dos possíveis aspetos associados ao desenvolvimento de neoplasia do cólon. No entanto, o número limitado de doentes incluídos bem como a reduzida dimensão dos grupos com alteração na colonoscopia, não permite obter conclusões válidas.

Assim, como limitações ao estudo deve ser referido que apresentamos doentes seguidos em uma única instituição (33, dos quais 28 foram submetidos a colonoscopia) e a utilização de dados a nível nacional seria certamente uma mais-valia para a evolução do conhecimento nesta área. Além disso, não foi possível efetuar exame total em 21,4% dos casos e a preparação do cólon foi deficiente em 39,3%. Estes aspetos podem ter impedido a identificação de lesões e subestimado os nossos resultados. Uma vez que grande parte dos indivíduos com acromegalia apresenta dolico cólon, bem como aumento do tempo do trânsito intestinal, a preparação oral standard é muitas vezes inadequada. Alguns autores preconizam a utilização do dobro do volume da preparação intestinal¹³; além disso, a utilização de colonoscópio longo pode melhorar a taxa de atingimento cecal. Por último, apenas 8 doentes (28,6%) foram submetidos a colonoscopias subsequentes, o que impossibilitou a análise desses dados. Seria importante estudar quais os fatores de

risco de recidiva de pólipos que, segundo alguns estudos, são a presença de lesões no exame inicial e a persistência de doseamentos elevados de IGF-1¹¹; além disso, esta informação adicional poderia contribuir para a definição da periodicidade de realização de procedimentos endoscópicos na acromegalia, já que a literatura não é consensual^{2,11,13}.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Miguel Carvalho (Matemática Aplicada, subespecialização em Estatística), pelo apoio na análise dos dados.

Bibliografia

- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12:71–9.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17:1–44.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509–17.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:101–22.
- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3484–9.
- Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1351–6.
- Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: A multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:84–90.
- Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JW, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: A case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2073–9.
- Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: Is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1–8.
- Wynter CV, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. *Gut*. 2004;53:573–80.
- Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-years experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:21–8.
- Cotter J, Lima S, Barroso S, Marinho C, Moutinho P, Rodrigues A, et al. Rastreamento endoscópico do cancro colorrectal. Experiência de dois anos. *J Port Gastroenterol*. 2008;15:156–60.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59:666–89.