



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Acromegália Sem Localização: Um Caso Clínico



Ana Coelho Gomes^a, Maria Raquel Carvalho^a, Mário Rui Mascarenhas^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 28 de março de 2015

Aceite a 24 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Acromegália/diagnóstico

Acromegália/tratamento

Adenoma

Neoplasias Hipofisárias

Ressonância Magnética

R E S U M O

Introdução: A acromegália é causada em mais de 99% dos casos por adenomas hipofisários secretores de de hormona do crescimento. A maioria são macroadenomas, visíveis na ressonância magnética selar. Os microadenomas hipofisários não identificáveis na ressonância magnética são uma etiologia rara de acromegália, assim como a etiologia ectópica.

Caso Clínico: Mulher, 69 anos, com hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidémia mista e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Referenciada a Consulta de Endocrinologia por *habitus* acromegalóide. No exame objectivo realçava-se proeminência frontal, alargamento da pirâmide nasal, prognatismo, diastema e aumento do volume das mãos e dos pés. A avaliação laboratorial basal (três doseamentos) foi compatível com o acromegália, confirmada após prova de tolerância à glicose oral. Restante avaliação hipofisária, nomeadamente prolactinémia, normal. Cromogranina A, insulinémia, dopamina e norepinefrina urinárias e calcitonina normais. Ressonâncias magnéticas selares (3,0 tesla) sem evidência de tumor e tomografia computadorizada torácica, abdominal e pélvica e octreoscan sem evidência de origem ectópica. Ecocardiograma sem alterações, ecografia tiroideia com bócio multinodular, ecografia abdominal com esteatose hepática e colonoscopia com diverticulose sigmoideia e um pólipó sigmoideu, excisado. Iniciou terapêutica mensal com análogo da somatostatina de acção prolongada, com normalização do factor de crescimento semelhante à insulina 1. Quatro anos depois, encontra-se controlada clínica e laboratorialmente e sem efeitos secundários da terapêutica. O tumor permanece sem localização.

Discussão: O presente caso clínico realça que as complicações da acromegália não relacionadas com o efeito compressivo do tumor são independentes do seu tamanho: apesar do tumor permanecer não visualizado, a doente descrita apresenta múltiplas co-morbilidades potencialmente relacionadas com a doença.

Não existe consenso acerca do tratamento para os doentes com acromegália sem evidência de tumor hipofisário, representando um desafio diagnóstico e obrigando à exclusão de etiologia ectópica. Apesar de, em outros estudos, a cirurgia exploratória ter identificado microadenomas não visíveis na ressonância magnética selar, a terapêutica médica permanece uma opção.

Acromegaly Without Localization: A Case Report

A B S T R A C T

Introduction: Growth hormone secreting pituitary adenomas are the cause of acromegaly in over 99% of patients. Most of these tumors are large and almost always visible on sellar magnetic resonance. Acromegaly secondary to a very small pituitary microadenoma not visualized on sellar magnetic resonance is rare, as well as an ectopic source.

Case Report: 69-year-old woman, with hypertension, type 2 diabetes mellitus, mixed dyslipidemia and obstructive sleep apnea syndrome. She was referred to the Endocrinology outpatient department due to acromegaloid features. On examination, she had frontal bossing, enlarged nose, prognathism, diastema and acral enlargement. Laboratory tests (three measurements) were compatible with

Keywords:

Acromegaly/diagnosis

Acromegaly/therapy

Adenoma

Magnetic Resonance Imaging

Pituitary Neoplasms

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anarcgomes@gmail.com (Ana Coelho Gomes)

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Piso 6

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.017>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

acromegaly, which was confirmed by the oral glucose tolerance test. Prolactin and the other pituitary axis were normal. Chromogranin A, insulin, urinary dopamine and noradrenaline and calcitonin were normal. Sellar magnetic resonances (3.0 T magnet) revealed no pituitary lesion and the body computed tomography and the octreoscan detected no ectopic tumour. The echocardiogram was normal, the thyroid ultrasound suggested a multi-nodular goiter, the abdominal ultrasound revealed liver steatosis and the colonoscopy showed sigmoid diverticulosis and a sigmoid polyp, which was excised. The patient started treatment with a long-acting somatostatin analog, with insulin-like growth factor 1 normalization. Four years later, she is clinically and biochemically controlled and without therapy adverse effects. The tumour remains undetected.

Discussion: This case report reinforces that acromegaly complications not related to tumour compression are independent of its size – though the tumour remains undetected, our patient presents multiple comorbidities possibly related to the disease. Currently, there is no consensus for the treatment of patients with acromegaly and negative pituitary imaging. In fact, it represents a diagnostic challenge since an ectopic etiology although rare must be excluded. Despite in other series surgical exploration identified microadenomas not diagnosed on magnetic resonance, medical treatment remains an option.

Introdução

A acromegalia é uma doença rara, com uma incidência de 2,9 casos por milhão por ano e uma prevalência de 56,5 casos por milhão. É mais frequente no sexo feminino – 70% dos casos – e a idade média de diagnóstico é aos 46 anos.¹

Caracteriza-se por níveis anormalmente elevados de hormona do crescimento (GH) e consequente aumento da produção do factor de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) pelo fígado.² Estes níveis elevados de GH e IGF1 condicionam diversas co-morbididades, nomeadamente do foro cardiovascular, neurológico, respiratório, reumatológico, endócrino e metabólico. Efectivamente, os seus sinais e sintomas variam desde crescimento das extremidades, edema dos tecidos moles, prognatismo, alteração da glicemia em jejum e hiperhidrose até osteoartrite grave, proeminência frontal, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA) e insuficiência respiratória e cardíaca.³ Os doentes com acromegalia têm ainda uma incidência 2,4 a 2,7 vezes maior de pólipos do cólon que a população em geral, o que aumenta o risco de neoplasia do cólon.⁴

O diagnóstico de acromegalia tem por base a ausência de supressão da GH para níveis inferiores a 1 ng/mL durante a prova de tolerância à glicose oral, após documentação de hiperglicemia durante a mesma, e níveis elevados de IGF1, de acordo com a idade e o sexo.² Mais de 99 % dos casos de acromegalia têm origem em adenomas hipofisários produtores de GH. Os restantes são de etiologia ectópica – tumor ectópico produtor de hormona de libertação da hormona de crescimento (GHRH), tumor hipotalâmico produtor de GHRH ou tumor ectópico produtor de GH.^{2,3}

Desde os primeiros sinais e sintomas de acromegalia até ao diagnóstico da mesma decorre uma média de 8,4 anos.¹ Assim, os adenomas hipofisários que estão na base da acromegalia são frequentemente macroadenomas (> 10 mm), facilmente identificados na ressonância magnética (RM) selar e localmente invasivos à data do diagnóstico.^{2,5} Os microadenomas hipofisários não visíveis na RM selar são uma etiologia rara de acromegalia^{2,3,5,6} – da revisão da literatura efectuada, encontramos apenas sete casos de doentes com acromegalia sem evidência de adenoma hipofisário na RM selar nem de etiologia ectópica, tendo sido os adenomas hipofisários posteriormente identificados durante a exploração cirúrgica da hipófise.

Descreve-se, de seguida, pela sua raridade, um caso clínico de uma doente com acromegalia sem localização do tumor.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 69 anos, caucasiana, cozinheira

reformada, referenciada a consulta externa de Endocrinologia por *habitus* acromegalóide.

Apresentava como antecedentes pessoais DM tipo 2 não insulino-tratada com dez anos de evolução, HTA sob terapêutica com três fármacos anti-hipertensores, dislipidemia mista e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Apesar de não conseguir precisar a data de início da sintomatologia, a doente referia artralguas generalizadas, incapacitantes e de agravamento progressivo, cefaleias frontais quase diárias, de tipo pulsátil e de agravamento recente e DM com mau controlo metabólico essencialmente no ano prévio à referência à consulta. Destacava-se ainda aumento do número de calçado (passou do número 37 para o número 39). Negava alterações da visão ou qualquer outra sintomatologia.

No exame objectivo realçava-se *habitus* acromegalóide, com proeminência frontal, alargamento da pirâmide nasal, prognatismo, diastema e aumento do volume das mãos e dos pés e tiróide aumentada, de consistência nodular (Fig. 1). Sem alterações dos campos visuais, testados por campimetria por confrontação.

A avaliação laboratorial basal foi compatível com o diagnóstico de acromegalia – foram realizados três doseamentos previamente à realização da prova de tolerância à glicose oral (PTGO): GH 1,48, 0,59 e 1,54 ng/mL com IGF1 461, 585 e 455 ng/mL, respectivamente. A restante avaliação hipofisária, nomeadamente valor de prolactina, não apresentava alterações (Tabela 1).

A PTGO com 75 g de glicose apresentou ausência de supressão da GH (GH sempre > 1 ng/mL), tendo confirmado o diagnóstico de acromegalia (Tabela 2).

A RM selar (3,0 tesla) não identificou tumor hipofisário. Os doseamentos de cromogranina A (32,6 µg/L; VR < 100), insulina (insulinemia 14,5 mU/L – VR: 3-25 –, glicemia 120 mg/dL – VR:



Figura 1. Evolução do morfótipo da doente

Tabela 1. Avaliação laboratorial na primeira consulta de Endocrinologia

Parâmetro	Resultado	Valores de Referência
GH (ng/mL)	1,48	< 8,0
IGF-1 (ng/mL)	461	87,0-238,0
TSH (µU/mL)	0,9	0,55-4,78
FT ₄ (ng/dL)	1,21	0,80-1,76
ACTH (pg/mL)	28	0-46,0
Cortisol (µg/dL)	13	4,3-23,0
FSH (U/L)	31	23,0-116,3
LH (U/L)	18	15,9-54,0
Prolactina (ng/mL)	2,7	1,8-20,0

70-110), dopamina urina 24 horas (276 µg/24h – VR: 0-498) e norepinefrina urina 24 horas (69,3 µg/24h – VR: 12,1-85,5) foram normais e a tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdômen e pélvis e o octreoscan não evidenciaram origem ectópica da acromegalia. Equacionou-se a possibilidade de exploração cirúrgica hipofisária, que foi recusada pela Neurocirurgia, dado a probabilidade de sucesso ser reduzida por não existir imagem de adenoma na RM selar e existir o risco de pan-hipopituitarismo secundário à exploração.

O ecocardiograma transtorácico não revelou alterações, nomeadamente hipertrofia ventricular esquerda nem diminuição da fracção de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo. A ecografia tiroideia identificou glândula tiroideia globalmente aumentada e com vários nódulos, o maior de 18 mm à direita – calcitonina < 2 pg/mL, citologia aspirativa com agulha fina compatível com bócio colóide. A ecografia abdominal apresentou esteatose hepática. A colonoscopia revelou diverticulose sigmoideia e pólipos sessil da sigmoideia, que foi excisado, com o resultado anátomo-patológico de adenoma tubular com displasia de baixo grau.

Iniciou então terapêutica mensal com análogo da somatostatina de acção prolongada (Sandostatina® LAR 20 mg), com subsequente controlo bioquímico (GH 0,13 ng/mL – VR: < 8 ng/mL – e IGF1 188 ng/mL – VR: 87,0-238,0).

Quatro anos depois, apresenta-se clínica e laboratorialmente controlada (GH 0,34 ng/mL – VR: < 8 ng/mL – e IGF1 182 ng/mL – VR: 87,0-238,0) e sem efeitos secundários da terapêutica. Repetiu ecocardiograma transtorácico que revelou ligeira hipertrofia do ventrículo esquerdo com fracção de ejeção sistólica normal e hipertensão pulmonar (HTP) moderada – pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) 55-60 mmHg. Contudo, o tumor permanece sem localização.

Discussão

Independentemente da causa subjacente, a acromegalia não tratada ou sub-tratada encontra-se associada a maior morbidade e diminuição da esperança média de vida.^{7,8} O caso clínico apresentado realça ainda que as complicações da acromegalia não relacionadas com o efeito compressivo do tumor são independentes do seu tamanho, uma vez que apesar de o tumor permanecer sem localização, a doente apresenta múltiplas co-morbilidades

Tabela 2. PTGO

Parâmetro	0'	30'	60'
Glicose (mg/dL)	133		
GH (ng/mL)	1,54	1,34	1,75
IGF-1 (ng/mL)	455		

que se associam à acromegalia – HTA, DM tipo 2, dislipidemia mista, SAOS, hipertrofia do ventrículo esquerdo, HTP moderada, bócio multinodular, esteatose hepática e polipose cólica. Por este motivo, assim que o diagnóstico de acromegalia é estabelecido, devem ser realizados exames imagiológicos para identificar o tumor produtor de GH e estabelecer a terapêutica a efectuar. Uma vez que em mais de 99% dos casos a acromegalia tem origem em adenomas hipofisários, o primeiro método de imagem a ser realizado é a RM selar (com e sem contraste), com identificação na quase totalidade dos casos do adenoma hipofisário quando este se encontra presente. Alguns estudos sugerem a utilização da RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com 1,2 mm de espessura de corte quando um adenoma hipofisário não é identificado na RM selar convencional, já que esta apresenta maior sensibilidade para a identificação de adenomas de menores dimensões.^{9,10} Se a RM selar convencional e a RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com cortes finos não evidenciarem lesão hipofisária, deve solicitar-se uma TC do tórax, abdômen e pélvis (com e sem contraste) para avaliar a existência de possível tumor ectópico produtor de GHRH ou de GH.²

A cirurgia transfenoidal para remoção dos adenomas produtores de GH é considerada a terapêutica *gold-standard* para a acromegalia com origem em adenomas hipofisários visíveis na RM selar, uma vez que é segura, verifica-se preservação da função hipofisária na maioria dos casos e pode ser curativa, dependendo a taxa de cura das características do doente e da experiência do cirurgião. As taxas de cura descritas na literatura variam entre 42 e 76% e dependem do tamanho do tumor, existência de infiltração do seio cavernoso, níveis pré-operatórios de GH e de IGF1 e experiência do cirurgião. Quanto mais pequeno for o tumor, maior a probabilidade de cura, sendo os tumores pequenos e não invasivos (microadenomas) os mais prováveis de obterem remissão bioquímica. Níveis basais de GH inferiores a 45 ng/mL são preditores de maior remissão bioquímica pós-cirurgia.^{11,12} A experiência do cirurgião e da equipa cirúrgica é um dos factores mais importantes, sendo que diversos estudos têm demonstrado que os cirurgiões que realizam cirurgia hipofisária com mais frequência, apresentam uma maior taxa de remissão bioquímica.^{2,11,12} A terapêutica médica e a radioterapia constituem outras opções terapêuticas.¹³ Apesar da terapêutica médica originar controlo bioquímico (normalização da IGF1) em mais de 90% dos doentes com acromegalia, a redução das dimensões do tumor não é significativa na maioria dos casos (num estudo recente, verificou-se redução tumoral em 16,9% dos sujeitos).¹⁴ Para além disso, a terapêutica médica é uma terapêutica a longo-prazo, pode associar-se a efeitos secundários e apresenta um custo elevado. A radioterapia (quer fraccionada quer radiocirurgia estereotáxica) encontra-se associada a uma normalização da GH e IGF1 em cerca de 50% dos casos. Contudo, este controlo bioquímico não é imediato, ocorrendo antes ao longo de vários anos e sendo necessária a terapêutica médica como adjuvante durante esse período. Dependendo do tempo de seguimento, pode surgir hipopituitarismo em cerca de 25 a 50% dos doentes submetidos a radioterapia. Assim, a cirurgia é considerada a terapêutica de eleição na quase totalidade dos doentes com adenomas produtores de GH visíveis na RM selar.² Contudo, não existe consenso relativamente à terapêutica dos doentes com acromegalia sem evidência de adenoma hipofisário na RM nem evidência de etiologia ectópica.

Da revisão da literatura realizada, encontramos sete doentes com acromegalia sem evidência de adenoma hipofisário na RM selar nem localização de tumor ectópico, tendo os adenomas hi-

poftisários sido diagnosticados posteriormente durante a exploração cirúrgica transfenoidal da hipófise: três doentes com adenomas de 6, 7 e 10 mm respectivamente, descritos em 1990 por Doppman *et al* (apenas um dos três doentes realizou RM selar com contraste, tendo os outros dois apenas efectuado RM selar sem contraste, sem sensibilidade adequada para o diagnóstico de microadenomas); um doente com um adenoma de 9 mm, descrito em 2009 por Daud *et al* (havia realizado RM selar com e sem contraste, incluindo aquisições com cortes finos e gradiente-eco reduzido); cinco doentes com microadenomas hipofisários, descritos em 2010 por Lonser *et al* (um dos doentes desta série foi o doente descrito por Doppman *et al*); um doente com microadenoma, descrito em 2011 por Khandelwal *et al* (havia realizado RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com cortes finos e com contraste).^{2,3,5,15} Verificou-se identificação e remoção completa do tumor durante a exploração cirúrgica hipofisária, com remissão bioquímica em todos os doentes.

Estes casos sugerem a exploração cirúrgica hipofisária como terapêutica para os doentes com acromegália sem evidência de adenoma hipofisário nem de lesão ectópica, uma vez que em todos eles se verificou um procedimento eficaz, com pouca morbidade e sem mortalidade e com remissão bioquímica. Contudo, a terapêutica médica permanece uma opção, uma vez que é menos invasiva e leva frequentemente ao controlo bioquímico – tal como referido anteriormente, verifica-se normalização da IGF1 em mais de 90% dos doentes. No caso da doente apresentada neste artigo, e após discussão com a Neurocirurgia, que, dado o risco/benefício, considerou não existir indicação para exploração cirúrgica, esta tem-se mantido sob terapêutica médica com análogos da somatostatina, permanecendo com controlo bioquímico da doença e sem efeitos secundários à terapêutica. A RM selar volumétrica interpolada com apneia e sequências de imagens com 1,2 mm de espessura de corte, não realizada na doente apresentada, poderá eventualmente identificar um adenoma hipofisário até agora não visível.

Apesar de raro, não podemos excluir a hipótese de um tumor neuroendócrino oculto produtor de GHRH (ou menos frequentemente de GH) ser a causa da acromegália na doente apresentada.

Os tumores neuroendócrinos são tumores com origem nas células enterocromafins do sistema neuroendócrino, que habitualmente apresentam boa diferenciação e um crescimento lento. Por este motivo são detectados já tardiamente, não sendo rara a existência de metástases aquando do diagnóstico.¹⁶ Contudo, também há formas indiferenciadas e altamente malignas. A imunoreactividade para GHRH foi descrita em diversos tumores neuroendócrinos, nomeadamente tumores carcinóides, pancreáticos, de pequenas células do pulmão, do endométrio, supra-renais e feocromocitomas.¹⁵ Destes, os carcinóides brônquicos e os tumores neuroendócrinos pancreáticos são as causas mais frequentes de secreção de GHRH.^{17,18}

Os sinais e sintomas da acromegália de etiologia ectópica são em tudo semelhantes aos da acromegália com origem em adenomas hipofisários produtores de GH. Contudo, podem co-existir sinais e sintomas específicos, relacionados com a localização do tumor – nomeadamente icterícia ou tosse – ou com a co-secreção de outras hormonas – insulina, gastrina, somatostatina, glicagina, calcitonina, polipéptido pancreático, serotonina, dopamina ou norepinefrina.^{16,17}

Do ponto de vista bioquímico, a elevação basal da GH e IGF1 e a ausência de supressão da GH na PTGO é idêntica à existente na acromegália de origem hipofisária. No entanto, a resposta exagerada à estimulação com TRH (aumento superior a 50 % do

nível basal) e a ausência de resposta à estimulação com GHRH, a existência de hiperprolactinémia concomitante (as células lactotróficas hipofisárias são estimuladas pela GHRH) e a elevação de GHRH no sangue periférico são características que podem sugerir a presença de um tumor ectópico produtor de GHRH.^{16,18}

A RM hipofisária dos doentes com acromegália de etiologia ectópica varia desde normal, a hiperplasia hipofisária, hiperplasia esta que, por vezes, tem características indistinguíveis dos adenomas hipofisários.^{14,17,19} O octreoscan, com uma elevada sensibilidade (67-100%), consegue detectar a maioria dos tumores neuroendócrinos maiores que 1 cm produtores de GHRH. Contudo, para tumores de menores dimensões, a tomografia de emissão de positrões (PET) com ⁶⁸Ga-DOTA NOC (DOTA-1Nal-3 octreotide) apresenta maior sensibilidade (89,5%).²⁰

A doente do caso clínico descrito apresenta acromegália sem visualização do tumor, o que coloca a hipótese de existir secreção ectópica de GHRH ou de GH. Contudo, não tem sintomatologia relacionada com uma eventual localização de tumor ectópico nem com co-secreção hormonal, apresenta doseamentos de cromogranina A, insulina, dopamina e norepinefrina urinárias, calcitonina e prolactina normais e a TC do tórax, abdómen e pélvis e o octreoscan não revelaram evidência de etiologia ectópica nem de secundarização.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Paiva I. Acromegaly – Portuguese Epidemiology Data. Abstract Book of the 88th Annual Meeting of the American Endocrine Society. 2006; 784.

2. Lonser R, Kindzelski B, Mehta G, Jane J, Oldfield E. Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4192-6.
3. Khandelwal D, Khadgawat R, Mukund A, Suri A. Acromegaly with no pituitary adenoma and no evidence of ectopic source. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15:250-2.
4. Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Aréchiga N, Mercado M. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:306094.
5. Daud S, Hamrahian A, Weil R, Hamaty M, Prayson R, Olansky L. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary.* 2011; 14:414-7.
6. Fibbi B, Maggioli C, Vannucci L, Feo M, Petrone L, Cilotti A, et al. A case of acromegaly without clear evidence of pituitary adenoma or ectopic GH/GHRH secreting tumors. *Endocrine Abstracts.* 2012; 29:349
7. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:667-74.
8. Melmed S, Casanueva A, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013; 16:294-302.
9. Davis MA, Castillo M. Evaluation of the pituitary gland using magnetic resonance imaging: T1-weighted vs. VIBE imaging. *Neuroradiol J.* 2013; 26:297-300.
10. Weyzel SG, Johnson G, Tan AGS, Cha S, Knopp EA, Lee VS, et al. Three-dimensional, T1 weighted gradient-echo imaging of the brain with a volumetric interpolated examination. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23:995-1002.
11. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol.* 2005; 152:379-87.
12. Demir O, Gedik V, Corapcioglu D, Emral R, Unlu M, Erdogan M, et al. Improvement in remission rates of the first operation in acromegalic patients. *Turk Neurosurg.* 2012; 22:645-50.
13. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3933-51.
14. Neggens SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Fielders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3644-52.
15. Doppman JL, Miler DL, Patronas NJ, Oldfield EH, Merriam GR, Frank SJ, et al. The diagnosis of acromegaly: value of inferior petrosal sinus sampling. *Am J Roentgenol.* 1990; 154:1075-7.
16. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013; 43:293-302.
17. Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A. Neuroendocrine tumours secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary.* 2006; 9:221-9.
18. 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; 97:2093-104.
19. Jager CM, Heide LJM, Van den Berg G, Wolthuis A, Van Schelven WD. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone secreting carcinoid tumour of the lung: the effect of octreotide treatment. *Neth J Med.* 2007; 65:263-6.
20. Boeno N, Nabinger P, Schmitt V. Revisão comparativa dos ⁶⁸Ga-DOTA-peptídeos. *Alasbimn J.* 2014.