

Acromegalia e cancer de pulmão: uma associação rara

Acromegaly and lung cancer: a rare association

Geraldo B. Silva Júnior^{*}, Suyanne M. A. X. Martins^{**}, Marco Antônio C. C. Muniz^{***}, Antônio George M. Cavalcante[§], Antônio Iran S. Barros^{§§}

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um homem de 71 anos admitido com história de tosse produtiva, hemiparesia esquerda, convulsões focais em MSE e perda ponderal há cinco meses. Referia, ainda, perda de 7 kg no mesmo período. Apresentava-se com estado geral regular, eupneico, com fácies acromegálica. Auscultação pulmonar com roncos nas bases. A radiografia de tórax mostrava imagem de hipotransparência à direita e cardiomegalia importante. Exames da admissão mostravam Hb=13 g/dL, Ht=41%, Leuc=11200/mm³, Pla=264000/mm³, Ur=123 mg/dL, Cr=2,5 mg/dL, Na=133 mEq/L, K=6,1 mEq/L, Ca=11 mg/dL, glicemia de jejum=89 mg/dL, ác.úrico=11 mg/dL, Albumina=4,4 g/dL, AST=44 UI/mL, ALT=20 UI/mL, LDH=561 UI/mL. Foi prescrito esquema antibiótico para a infecção respiratória em atividade e foram colhidos GH e IGF-I para investigação de acromegalia. Após compensação do quadro renal através de reposição volêmica (Ur=47 mg/dL e Cr= 1,2 mg/dL), foram realizadas TC de crânio, tórax e abdômen. A TC de crânio evidenciou lesões sugestivas de implantes neoplásicos secundários. A TC de tórax evidenciou uma lesão tumoral em brônquio fonte direito. A TC de abdômen evidenciou aneurisma da aorta. Foi iniciada radioterapia paliativa sobre o crânio, com melhora do quadro neurológico. A biopsia da massa pulmonar evidenciou carcinoma indiferenciado de não-pequenas células do pulmão. Foi então iniciada quimioterapia. A dosagem de IGF-1 foi de 482 (referência ajustada para sexo e idade = 64-188) e GH de 0,57 (referência= 0,06-7), sendo compatível com o diagnóstico clínico de acromegalia. O paciente recebeu alta hospitalar, sendo incluído no programa de internamento domiciliar, indo a óbito uma semana depois.

Palavras chave: Acromegalia, câncer de pulmão, IGF-I, carcinoma de não-pequenas células do pulmão.

Abstract

The authors present a clinical case report of a 71 year-old man with history of productive cough, left hemiparesis, focal upper limb convulsions and weight loss, of five months duration. The patient had lost 7kg in the same time period. The only abnormality noted on physical examination were acromegalic facies and basal rhonchus on chest auscultation. Chest x-ray showed a hypotransparent image in the right lung and important cardiomegaly. Laboratory tests showed Hb=13g/dL, Hct=41%, WBC=11200/mm³, Platelets=264000/mm³, Ur=123 mg/dL, Cr=2.5 mg/dL, Na=133 mEq/L, K=6.1 mEq/L, Ca=11 mg/dL, fast glucose=89 mg/dL, uric acid=11 mg/dL, Albumin=4.4 g/dL, AST=44 UI/mL, ALT=20 UI/mL, LDH=561 UI/mL. Antibiotics for respiratory infection were started and GH and IGF-I blood analysis for suspected acromegaly were performed. After improvement of renal function with fluid administration (Ur=47 mg/dL e Cr= 1.2 mg/dL), CT of the cranium, thorax and abdomen were performed. Cranium CT showed lesions suggestive of secondary neoplastic metastases. Thoracic CT revealed a tumoural lesion in the right bronchus. Abdominal CT showed an aortic aneurysm. The patient started radiotherapy for cerebral metastases, with improvement of neurologic manifestations. Biopsy of the pulmonary lesion revealed a non-small cell lung carcinoma and the patient started chemotherapy. The dosage of IGF-I was 482 (adjusted reference for gender and age = 64-188) and GH was 0.57 (reference= 0.06-7), compatible with acromegaly. The patient was discharged for home care follow-up and died one week later.

Key words: Acromegaly, lung cancer, IGF-I, non-small cell lung carcinoma.

*Médico Residente de Clínica Médica, Hospital Geral César Cals, Fortaleza (CE) Brasil.

**Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - Campina Grande (PB) Brasil.

***Médico Internista do Hospital Geral César Cals - Fortaleza (CE) Brasil.

§Médico Pneumologista do Hospital Geral César Cals - Fortaleza (CE) Brasil.

§§Médico Endocrinologista do Hospital Geral César Cals - Fortaleza (CE) Brasil.

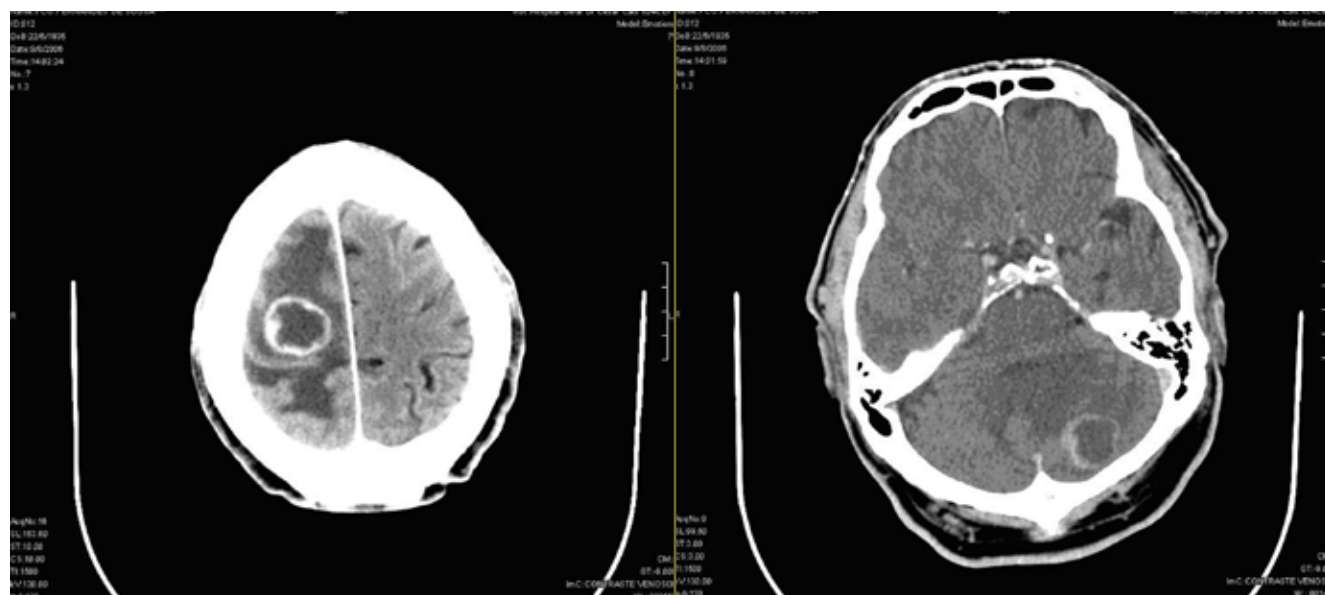
Serviço de Clínica Médica, Hospital Geral César Cals, Fortaleza, Brasil.

Recebido para publicação a 29.01.07

Aceite para publicação a 28.09.07

Introdução

A acromegalia é uma doença endócrina caracterizada pela secreção excessiva de hormonas do crescimento, principalmente GH (growth hormone) e IGF-I (insulin-like growth factor-I), ocorrendo com a mesma frequência entre homens e mulheres.¹⁻² As principais manifestações incluem protuberância frontal,



Tomografia computadorizada demonstrando a presença de lesões sugestivas de metástases cerebrais.

FIG. 1

aumento do tamanho de mãos e pés, prognatismo, hiperhidrose, voz profunda e abafada, macroglossia, entre outras.³

Existem diferentes etiologias de acromegalia, sendo 99% dos casos decorrentes de adenoma hipofisário secretor de GH.¹⁻² A secreção ectópica destas hormonas levando à acromegalia é rara, tendo-se descrito casos esporádicos de neoplasias pancreáticas, linfoma não-Hodgkin e carcinomas brônquicos secretores de GH e GHRH.⁴ Estudos recentes têm mostrado que níveis elevados de IGF-I estão associados a um maior risco de desenvolver neoplasia pulmonar.⁵

Após consentimento esclarecido da família, relatamos um caso raro de associação entre acromegalia e câncer de pulmão.

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, de 71 anos, foi admitido no Serviço de Pneumologia do Hospital Geral César Cals, da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, com história queixa principal de tosse e tremor no braço esquerdo. Referia tosse, hemiparesia esquerda, convulsões focais em MSE e perda ponderal com início aproximadamente há cinco meses. A tosse era intensa e associada à expectoração mucóide e a uma dor pleurítica ventilatório-dependente no hemitórax direito. Não apresentava febre ou dispnéia. Após dois

meses, passou a apresentar paresia em MIE, prejudicando deambulação. Referia ainda vários episódios de convulsões focais no MSE, quase que diários, e perda ponderal de 7kg durante o mesmo período. O paciente apresentava no seu histórico médico hipertensão arterial sistêmica, em tratamento irregular, tabagismo dos 15 aos 50 anos (fumava quatro cigarros/dia) e etilismo importante (1 litro de aguardente/dia). Ao exame físico apresentava-se com estado geral regular, eupneico, orientado, hipocorado, apresentando numerosos lipomas no tórax e abdómen com diferentes dimensões. Apresentava fácies acromegálica, pés e mãos grandes, macroglossia e fala arrastada. A auscultação cardíaca era fisiológica, PA de 120x80mmHg, Auscultação pulmonar com roncos nas bases. Abdómen globoso por adiposidade, com pulsação visível à inspeção, indolor à palpação, sem visceromegalias e ruídos presentes. A radiografia de tórax da admissão mostrava imagem de hipotransparência à direita e cardiomegalia importante. Exames da admissão mostravam Hb=13 g/dL, Ht=41%, Leuc=11200/mm³ (seg=8220, eos=720, baso=86, linf=1442, mono=672), Pla=264000/mm³, Ur=123 mg/dL, Cr=2,5 mg/dL, Na=133 mEq/L, K=6,1 mEq/L, Ca=11 mg/dL, glicemia de jejum=89 mg/dL, ác.úrico=11 mg/dL, BT=1,82 mg/dL, BD=0,5 mg/dL, BI=1,3 mg/dL, Prot. T= 7,9 g/dL, Albumina=4,4 g/dL, Globulina=3,5 g/dL, AST=44 UI/mL, ALT=20 UI/



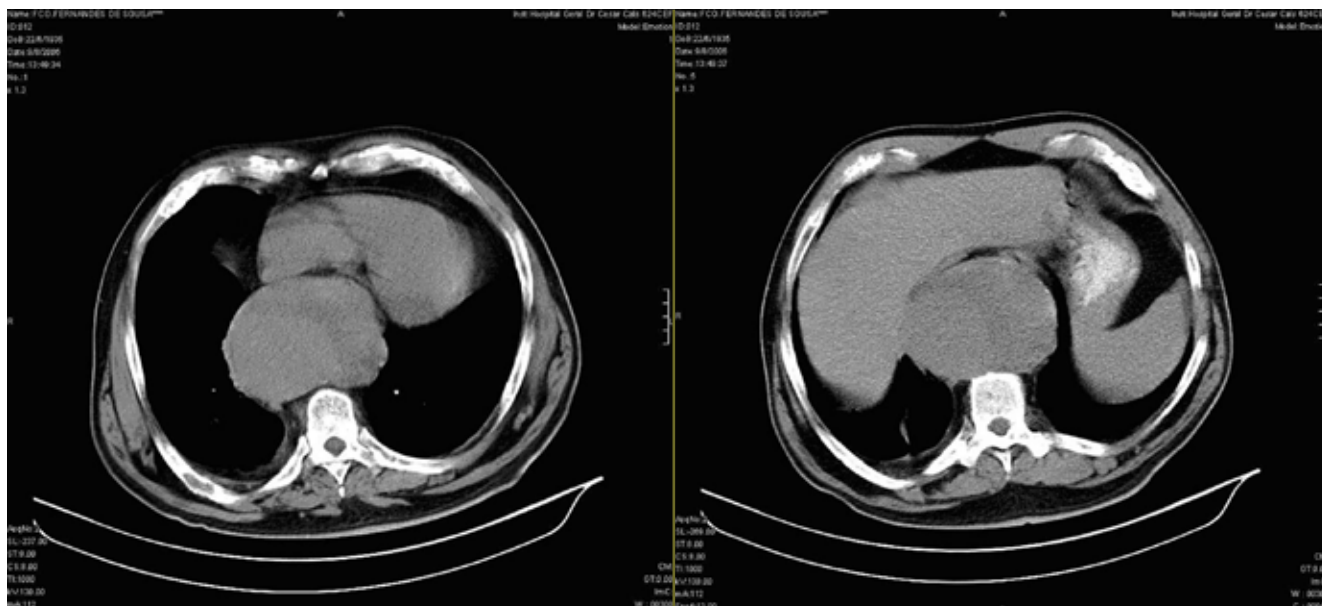
Tomografia computadorizada demonstrando a presença de massa extensa em pulmão direito.

FIG. 2

mL, LDH=561 UI/mL, Colesterol Total=146 mg/dL, LDL=80 mg/dL, VLDL=38 mg/dL. Foi realizada ultrassonografia abdominal, que evidenciou uma massa em topografia do pâncreas, compatível com aneurisma de aorta abdominal, sem alterações renais ou em outras vísceras. Já no ecocardiograma foi observada uma FE

= 71%, com aumento de grau leve da AE, hipertrofia concêntrica de grau leve do VE, disfunção diastólica grau II, refluxo mitral grau leve e dilatação de grau discreto da raiz da aorta (38 mm). Neste período, foi prescrito esquema antibiótico para a infecção respiratória em atividade e foram colhidos GH e IGF-I para teste diagnóstico de acromegalia.

Após compensação do quadro renal através de reposição volêmica (Ur=47 mg/dL e Cr= 1,2 mg/dL), foram realizadas TC de crânio, de tórax e de abdômen. A TC de crânio evidenciou lesões sugestivas de implantes neoplásicos secundários, sendo um no cerebelo à esquerda e outro no lobo frontal direito, com grande edema peri-lesional (Fig. 1). A TC de tórax evidenciou uma lesão tumoral, com coeficientes de atenuação de partes moles, de contornos lobulados, medindo 67x60mm, situada na topografia da emergência do brônquio fonte direito (Fig. 2). A TC de abdômen mostrava uma acentuada dilatação aneuris-mática da aorta tóraco-abdominal estendendo-se até a emergência do tronco celíaco (Fig. 3). Após realização das tomografias foi iniciada radioterapia paliativa sobre o crânio, com melhoria do quadro neurológico. Posteriormente, foi realizada uma broncoscopia, que evidenciou compressão extrínseca em brônquio lobar inferior e do brônquio segmentar anterior do lobo superior; contudo, não foi possível biopsiar a



Tomografia computadorizada demonstrando a presença de aneurisma de aorta tóraco-abdominal.

FIG. 3

massa. O escovado brônquico demonstrou suspeita de malignidade. A biopsia foi realizada por via trans-torácica a partir de lesões líticas em arcos costais, cujo exame histopatológico evidenciou carcinoma indiferenciado de não-pequenas células do pulmão. Foi iniciado o protocolo para quimioterapia com Gencitabina associada a Vinorelbina. Neste interim, foram disponibilizados os resultados das dosagens de IGF-1 = 482 (intervalo de referência ajustado para sexo e idade = 64-188) e GH = 0,57 (referência = 0,06-7), sendo compatível com o diagnóstico clínico de acromegalia. Foi ainda realizada TC de sela túrcica, que mostrou parênquima hipofisário normal. O paciente recebeu alta hospitalar, sendo incluído no programa de internamento domiciliar, indo a óbito uma semana depois.

Discussão

O presente artigo mostra o relato de uma rara associação entre cancro de pulmão e acromegalia, secundária à produção ectópica de IGF-I. A secreção ectópica de hormonas foi descrita pela primeira vez há mais de 75 anos, quando Fuller Albright sugeriu que os tumores poderiam ocasionar doenças endócrinas secretando hormonas de forma inapropriada, caracterizando as síndromes paraneoplásicas.⁴ Secreção inapropriada de hormonas ocorre quando existe uma síndrome clínica e bioquímica de excesso hormonal associada a uma neoplasia, os níveis de hormonas no sangue ou na urina estão inapropriadamente elevados associados a uma produção hormonal endógena normal ou suprimida, quando são excluídas outras causas de excesso hormonal e a síndrome reverte-se ao ressecar o tumor.⁴ O cancro de pulmão é uma das neoplasias que mais se acompanham de síndromes paraneoplásicas, que podem ser responsáveis pelas primeiras manifestações da doença.⁶

No caso apresentado o paciente iniciou o quadro com alterações neurológicas, que foram posteriormente atribuídas a metástases cerebrais. Já na admissão foram identificados sinais sugestivos de acromegalia (fácies típica, pés e mãos grandes, macroglossia, fala arrastada), sendo logo solicitadas dosagens hormonais. Os exames de imagem mostraram a presença de tumorações em pulmão e cérebro, tendo-se chegado ao diagnóstico de carcinoma pulmonar indiferenciado não-pequenas células. A tomografia de sela túrcica não evidenciou nenhuma anormalidade, sendo por isto os níveis elevados de IGF-I atribuídos à secreção

ectópica pela neoplasia pulmonar.

A secreção ectópica de hormónios do crescimento é rara, ocorrendo em menos de 1% dos casos de acromegalia.^{1-2,4} Geralmente a acromegalia ectópica é decorrente da secreção de GHRH, tendo-se descrito sua associação com neoplasias de pâncreas, linfoma não-Hodgkin, feocromocitomas, carcinomas tireoidianos, adenomas adrenais, cancro de mama, endométrio e carcinoma pulmonar de pequenas células.^{2,4} A alteração hormonal encontrada no presente caso foi a elevação de IGF-I, que serviu como base para a confirmação do diagnóstico de acromegalia. Os níveis de GH eram normais, o que pode ser atribuído ao facto de ser secretado de forma pulsátil, e a dosagem realizada ao acaso. A dosagem de GH deveria ter sido repetida, para flagrar um aumento durante um pico de secreção, mas não foi possível devido a dificuldades financeiras da instituição. Neste caso, o facto de serem encontrados níveis normais de GH sugere a hipótese de produção ectópica de IGF-I, não havendo produção aumentada de GH em nenhum local. Os níveis de IGF-I não flutuam como os de GH, sendo a sua dosagem utilizada como teste de rastreamento para acromegalia.¹ Níveis aumentados de IGF-I podem confirmar o diagnóstico de acromegalia, associados a manifestações clínicas características da doença, mesmo na presença de níveis plasmáticos normais de GH.⁷ Outras situações em que os níveis de IGF-1 também se elevam são a puberdade e a gravidez. Excluindo-se essas situações, altos níveis de IGF-1 no indivíduo adulto são altamente específicos para acromegalia.⁸⁻⁹

A associação entre acromegalia e cancro de pulmão é rara. Existem poucos casos relatados na literatura, onde se encontrou a associação entre tumor carcinóide brônquico e níveis elevados de hormonas do crescimento.¹⁰⁻¹⁵ No caso do nosso paciente o exame histopatológico revelou tratar-se de adenocarcinoma não-pequenas células, cuja associação com acromegalia é mais rara ainda. Recentes estudos têm demonstrado a associação entre altos níveis de IGF-I e neoplasias.^{5,16} IGFs promovem a progressão do ciclo celular e inibem a apoptose, tanto por acção directa com outros factores de crescimento como por acção indirecta interagindo com outros sistemas moleculares intracelulares envolvidos na promoção e/ou progressão do cancro.¹⁶ Altos níveis de IGF-I têm sido associados a um maior risco de cancro de pulmão. Yu et al. demonstraram que a presença de níveis elevados

de IGF-I é um factor de risco independente para o desenvolvimento de cancro de pulmão (odds ratio = 2,06, IC 95% = 1,19-3,56).⁵

O paciente em questão evoluiu para óbito, por provável ruptura do aneurisma da aorta. Cerca de 60% das mortes em pacientes com acromegalia são decorrentes de complicações cardiovasculares.¹ O óbito também poderia ter sido decorrente de complicações inerentes à própria neoplasia pulmonar, como insuficiência respiratória, e insuficiência renal.

Em resumo, apresentamos um caso raro de associação entre acromegalia e cancro de pulmão, tendo-se demonstrado a importância do reconhecimento de sinais sugestivos desta síndrome logo na admissão hospitalar. Os mecanismos fisiopatológicos exactos da secreção de hormonas de crescimento pelo adenocarcinoma pulmonar não-pequenas células precisam ainda ser esclarecidos. A dosagem de IGF-I pode ser um marcador útil para o rastreamento dos pacientes em risco de desenvolver cancro de pulmão. ■

Bibliografia

1. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47 (4): 331-346.
2. Taboada GF, van Haute FR, Corrêa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49 (5): 626-640.
3. Melmed S. Distúrbios da adeno-hipófise e do hipotálamo. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Medicina Interna*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil 2002; 2154-2179.
4. Forga L, Anda E, Martinez de Esteban JP. Síndromes hormonales paraneoplásicas. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28 (2): 213-226.
5. YuH, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 151-156.
6. Jurado Gámez B, García de Lucas MD, Gudín Rodríguez M. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicas. *Ann Med Interna (Madrid)* 2001; 18 (8): 440-446.
7. Ferone D, Resmini E, Bocca L, Giusti M, Barreca A, Minuto F. Current diagnostic guidelines for biochemical diagnosis of acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 207-223.
8. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F et al. Consensus guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4954-4958.
9. Freda PU. Pitfalls in the biochemical assessment of acromegaly. *Pituitary* 2003; 6:135-140.
10. Athanassiadi K, Exarchos D, Tsagarakis S, Bellenis I. Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a carcinoid tumor: a rare entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128 (4): 631-632.
11. Bolanowski M, Schopohl J, Marcinak M, Rzeszutko M, Zatonska K, Daroszewski J et al. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110 (4): 188-192.
12. Lorcy Y, Perdu S, Sevray B, Cohen R. Acromegaly due to ectopic GH RH secretion by a bronchial carcinoid tumor: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002 ; 63 (6Pt 1) : 536-539.
13. Barth RJ, Constant RB, Parker MW, Mueller GL, Kovacs K, Thorner MO. Preoperative diagnosis of acromegaly by growth hormone-releasing factor radioimmunoassay. *Mil Med* 1991; 156 (7): 375-378.
14. Hawkins F, Sanchez Moro V, Aguirre M, Leon M, Rigopoulou D, Martin de Nicolas JL et al. Acromegaly and bronchial carcinoid. Effect of removal of the latter. *Chest* 1985; 88 (1): 149-152.
15. Sonksen PH, Ayres AB, Braimbridge M, Corrin B, Davies DR, Jeremiah GM et al. Acromegaly caused by pulmonary carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1976; 5 (5): 503-513.
16. Spinola e Castro AM, Guerra Júnior G. GH/IGF e neoplasia: o que há de novo nesta associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49 (5): 833-842.