

---

## ACROMEGALIE SECONDAIRE A UN CARCINOÏDE BRONCHIQUE

M. KESRAOUI, M. REZZOUG, F. A. MARICHE, F. CHENTLI.

Service d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques,  
CHU Bab El Oued, Alger, Algérie.

---

**RÉSUMÉ:** L'Acromégalie secondaire à un carcinoïde bronchique est une entité exceptionnelle puisque moins de 100 cas ont été publiés. Notre but est de rapporter le premier cas observé dans notre pratique. Ce cas concerne un homme âgé de 37 ans qui avait été admis en 1992 pour diabète sucré. L'examen clinique avait mis en évidence une acromégalie typique. L'exploration hormonale avait montré des taux élevés d'hormone de croissance (GH)=233ng/ml (N<5), prolactine (PRL)=120ng/ml (N<15) et ACTH= 70pg/ml (N<60). L'IRM cérébrale avait objectivé un volumineux processus hypophysaire, bien limité, atteignant le troisième ventricule. Le telethorax objectivait une tumeur de 10cm du poumon droit. Après chirurgie pulmonaire, l'étude anatomopathologique avait confirmé un carcinoïde bronchique. En post opératoire, il y'avait une chute brutale de toutes les hormones hypophysaires et l'IRM cérébrale montrait une réduction spectaculaire de processus hypophysaire. 8 ans plus tard nous avons appris que le patient était décédé après rechute de son diabète et apparition des métastases crâniennes. L'évolution clinique, biologique et radiologique plaident en faveur de la malignité du carcinoïde bronchique à l'origine de l'acromégalie.

**Mots clés :** *Acromégalie paranéoplasique, Carcinoïde bronchique, Hyperplasie hypophysaire, Diabète sucré, Métastases cérébrales.*

**ABSTRACT:** Acromegaly secondary to pulmonary carcinoid is uncommon as few cases have been reported so far. Our aim was to describe the first case observed in our practice. A man aged 37, was sent to our unit in 1992 for diabetes mellitus. Clinical examination showed typical acromegaly. Hormonal tests exhibited high growth hormone (GH) = 233ng/ml (N < 5), prolactin (PRL) = 120ng/ml (N < 15) and corticotrophin hormone (ACTH)= 70pg/ml (N <60). On cerebral MRI there was a large homogeneous pituitary process. Chest x rays showed a 10cm tumor in the right lung. After pulmonary surgery, pathological study argued for typical bronchial carcinoid. In post operative period, there was a dramatic fall in all hormones and cerebral MRI demonstrated a spectacular reduction in pituitary tumor. 8 years later we learnt he died after diabetes mellitus recurrence and cranial metastases. Clinical, biological and radiological evolution pleaded for a malignant pulmonary carcinoid causing acromegaly.

**Key words :** *Paraneoplastic acromegaly, Bronchial carcinoid, Pituitary hyperplasia, Diabetes mellitus, Cranial metastases.*

---

### INTRODUCTION

L'acromégalie paranéoplasique, également appelée acromégalie secondaire est une forme clinique exceptionnelle [1-11]. La principale cause est le carcinoïde pancréatique ou bronchique sécrétant la GHRH (Growth hormone releasing hormone) ou GHRH-like beaucoup plus que l'hormone de croissance (GH) ou IGF1 (insulin Growth factor). La production ectopique de la GHRH par une tumeur carcinoïde agit au niveau de la glande hypophysaire en induisant son hypertrophie et hyperplasie d'où l'augmentation de la taille de la selle turcique et une production excessive de la GH qui peut être associée à

l'accroissement des autres sécrétions hypophysaires. Après exérèse du carcinoïde, les anomalies endocriniennes peuvent disparaître totalement, mais les récides et les métastases peuvent survenir plusieurs années plus tard [14-15] comme dans l'observation suivante :

### OBSERVATION

Un homme âgé de 37 ans, vivant dans le désert saharien, était hospitalisé dans notre service pour diabète sucré en 1992.

L'histoire de la maladie avait commencé plusieurs années auparavant marquée par l'augmentation progressive des mains et des pieds, une modification de la face ainsi

que des céphalées rétro-orbitaires associées à une impuissance sexuelle. Quelques mois avant son hospitalisation un syndrome polyuro-polydipsique avait enrichi la symptomatologie.

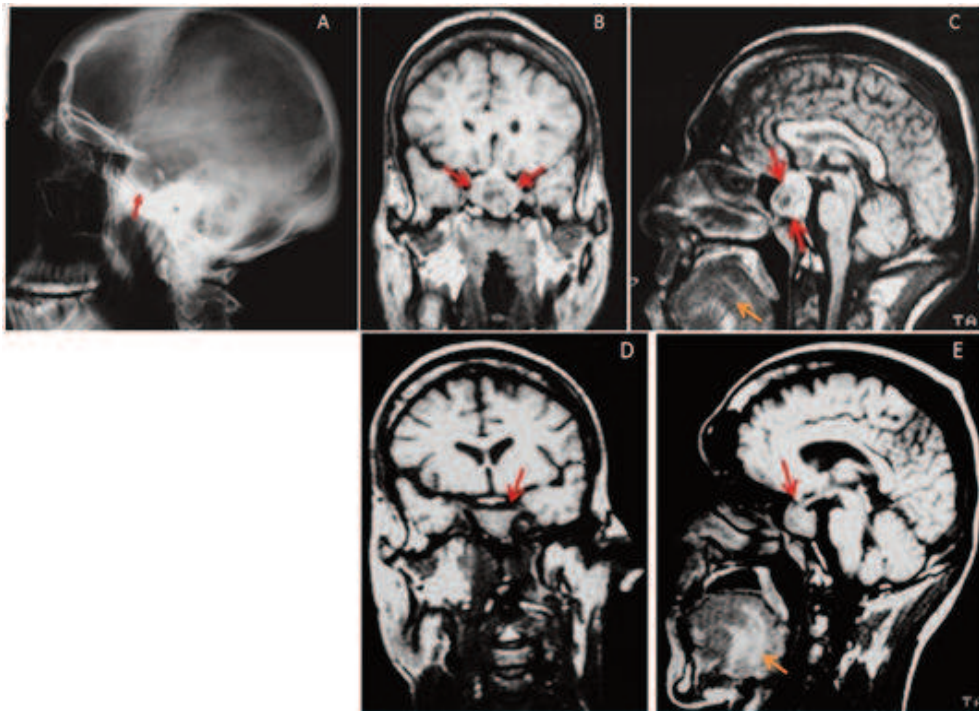
L'examen clinique avait retrouvé un aspect acromégaloïde typique. L'indice de masse corporelle (IMC) était de 24kg/m<sup>2</sup>, la tension artérielle était normale (120/80mm mercure) et la fréquence cardiaque était de 80 battements/min.

L'exploration biologique avait objectivé un diabète sucré [glycémie à jeun=3.6g/l, N<1) avec une glycosurie (+++) et une cétonurie (++)], une hypercholestérolémie : 3.07 mg/l (N<2.5)], ainsi qu'une hypertriglycéridémie : 1.76mg/l (N<1.5). La phosphorémie était augmentée : 47 mg/l (N=45) avec une calcémie normale : 93mg/l

(n=80-105), mais le calcium urinaire était élevé : 512mg/24h (n=<300 chez l'homme).

Concernant le bilan hormonal, il y avait des taux élevés de GH=233ng/ml (N<5), de prolactine (PRL)=124ng/ml (N<15), cortisol=262ng/ml (N=50-210) et ACTH=72pg/ml (N<60). Pour l'axe gonadotrope la testostéronémie était basse = 0.9ng/ml (n=3-9), mais la FSH (follicule stimulating hormone) et la LH (luteinizing hormone) étaient normales. La TSH (thyroid stimulating hormone) et la thyroxine libre (FT4) étaient également normales.

La radiographie du crâne et l'IRM cérébrale objectivaient une grosse selle turcique avec des signes d'hyper somatotropisme. La loge hypophysaire est occupée par un processus hétérogène bien limité atteignant le 3<sup>e</sup> ventricule (Fig.1 : A, B, C).



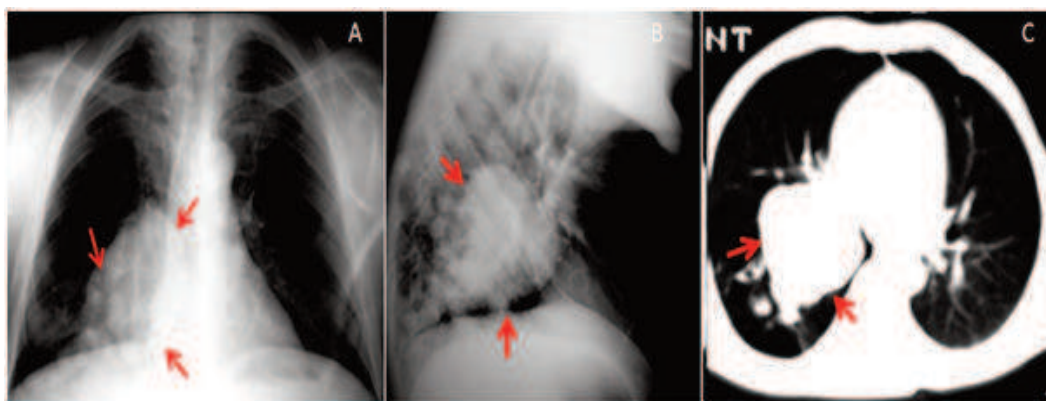
**Fig. 1 : A: radiographie du crâne : selle turcique élargie, avec un plancher déprimé mais sans rupture avec des signes osseux d'hyper somatotropisme comme le prognathisme, le chignon occipital, l'hyper pneumatisation des sinus.**

**B et C : l'IRM en coupe coronale et sagittale montrant un processus hypophysaire bien limité, hétérogène mesurant 3 cm de hauteur atteignant le 3<sup>e</sup> ventricule ainsi que la macroglossie (flèche orange).**

**D et E : IRM après chirurgie pulmonaire montrant une réduction de la tumeur hypophysaire (flèche rouge) et de la macroglossie (flèche orange).**

L'exploration ophtalmologique avait retrouvé un fond d'œil et un champ visuel normaux, mais une réduction de l'acuité visuelle (8 /10 pour l'œil droit et 6/10 du coté gauche), associée à une maculopathie secondaires à la myopie.

Le télé thorax de face objectivait une opacité de 10cm de diamètre au niveau de la base du poumon droit, et le scanner thoracique avait confirmé la tumeur pulmonaire bourgeonnante avec des calcifications (Fig. 2A, B, C)



**Fig.2 : A et B : Télé thorax montrant une opacité de 10 cm de grand axe à la base du poumon droit. C : Scanner thoracique confirmant la tumeur bourgeonnante avec des calcifications.**

La fibroscopie bronchique avait mis en évidence une obstruction de branche lobaire inférieure droite. Les marqueurs tumoraux notamment les antigènes carcino-embryonnaire (ACE) étaient normaux : 4.96ng/ml (N<5). L'acide 5hydroxylacétique (5HIA) ainsi que la GHRH n'étaient pas disponibles. La recherche d'extension locale et de métastases à distance était négative.

Au terme des différents examens, le diagnostic le plus probable était l'acromégalie paranéoplasique due à un carcinoïde bronchique sécrétant GHRH conduisant à une hyperplasie hypophysaire avec une sécrétion prédominante de GH. Le patient était opéré pour sa tumeur pulmonaire. L'étude anathomopathologique avait décrit une tumeur lobulaire de 9.8cm d'aspect encéphaloïde. L'examen microscopique retrouvait une prolifération

monomorphe de type endocrine entourée d'un tissu pulmonaire. La tumeur, bien encapsulée, était composée de cellules comportant des anomalies cytonucléaires avec des foyers de métaplasie osseuse. L'étude immunohistochimique était négative pour la prolactine. Les anticorps anti GH et GHRH n'étaient pas disponibles.

Au cours de la période post opératoire les céphalées avaient cédé rapidement. L'insuline utilisée pour traiter le diabète sucré avait été arrêtée en raison d'hypoglycémies. L'Hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75g de glucose ne montrait aucune anomalie glucidique. Le bilan lipidique et la phosphorémie s'étaient normalisés. Tous les dosages hormonaux avaient baissé brutalement (tableau1). Après 8 mois du traitement chirurgical les résultats étaient les suivants :

chirurgie	GH	PRL	CORTISOL	ACTH	FT4	TSH	TESTO	FSH	LH
avant	233	124	262	72	1.6	0.7	0.9	1.6	2.1
Après 1mois	0.64	2.9	55						
Après 8mois	0.4	0.4	13	7	0.4	0.6	1.3	1.9	1.9
Valeurs normales	0-5 ng/ml	5-15 ng/ml	50-210 ng/ml	<60 pmol/ml	0.4-1.6 ng/ml	0.2-3.5 mcu/ml	3-9 ng/ml	1.5-7 mu/ml	1-12 mu/ml

**Tableau 1 : Bilan hormonal avant et après la chirurgie pulmonaire.**



Le contrôle radiologique objectivait une résection totale de la tumeur pulmonaire. L'IRM hypophysaire montrait une réduction spectaculaire du processus hypophysaire avec disparition totale de l'extension supra-sellaire conduisant à une selle turcique partiellement vide au 8<sup>o</sup> mois (Fig. 1 D, E).

Même si le dosage plasmatique de la GHRH et l'immuno-marquage pulmonaire n'étaient pas disponibles, la réduction du processus hypophysaire et la disparition du syndrome pluri sécrétant immédiatement après chirurgie pulmonaire étaient en faveur de l'acromégalie paranéoplasique.

Au 8<sup>o</sup> mois après chirurgie, comme notre patient était un nomade, il avait été perdu de vue. Mais 8 ans plus tard nous avons appris son décès suite à une récurrence de son diabète sucré et l'apparition de métastases crâniennes.

### DISCUSSION

L'acromégalie secondaire à un carcinoïde bronchique est considérée comme une entité très rare (<1%) de toutes les acromégalies [1, 11]. L'hyper somatotropisme secondaire est généralement due à un excès de GHRH ectopique [1, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 14-31-36] lequel peut être sécrété par le pancréas [12, 15, 17-21, 24-27, 31-33], le thymus ou une tumeur gastro-intestinale [10]. Selon une étude Française multicentrique basée sur le dosage du GHRH, la sécrétion pancréatique vient en première position suivie de la pulmonaire [36].

Une sécrétion aberrante de GH [38-39] ou d'IGF1 [31] est exceptionnelle et n'entraîne pas de modification du volume de l'hypophyse contrairement aux cas avec sécrétion ectopique ou aberrante de GHRH. La première association entre acromégalie et tumeur bronchique était rapportée en 1974 par Babek [19], mais la relation entre les deux affections n'avait été démontrée qu'en 1982, quand Guillemain isola la GHRH dans une tumeur pancréatique. Depuis, de nombreuses observations avaient été publiées, mais le nombre total n'excède pas une centaine de cas [36]. L'augmentation du nombre de nouveaux cas peut être expliquée par l'amélioration du diagnostic positif par les dosages de la GHRH plasmatique [5-8], une meilleure imagerie hypophysaire ainsi que par le développement de l'octreoscan et plus particulièrement par l'étude immuno-histochimique des tumeurs neuroendocrines et/ou de leurs métastases.

Dans notre observation, le diagnostic d'acromégalie secondaire à un carcinoïde

bronchique était relativement facile car le patient avait une énorme tumeur bronchique associée à un processus hypophysaire bien limité sécrétant au moins 3 hormones (GH, PRL et ACTH). Le syndrome plurisécrétant affirme l'hyperplasie hypophysaire vu que les adénomes mixtes plurisécrétants sont inhabituels et ne diminuent pas de volume après chirurgie pulmonaire.

La preuve attestant du caractère secondaire du processus hypophysaire est représentée par la chute brutale des taux de GH, PRL et ACTH juste après chirurgie pulmonaire provoquant ainsi un déficit ante hypophysaire. La deuxième preuve est apportée par la diminution du processus supra-sellaire et la normalisation des anomalies métaboliques.

Le mécanisme incriminé dans l'augmentation des taux d'ACTH et de PRL n'est pas encore claire. L'excès de GH peut être expliqué par des taux élevés de GHRH produit par la tumeur bronchique. Selon certains auteurs, la tumeur bronchique peut aussi sécréter de l'ACTH [2, 6]. Pour d'autres, l'excès d'ACTH est dû à la stimulation de l'hypophyse par de la CRH (corticotropin releasing hormone) produit par la tumeur pulmonaire en même temps que la GHRH. IL est actuellement bien démontré par des études immuno-histochimiques que les carcinoïdes bronchiques sécrètent plusieurs hormones comme la CRH, le vasointestinal peptide (VIP), le glucagon like peptide 1 ou GLP1, la chromogranine, l'encéphaline ainsi que bien d'autres substances [11] et peuvent entrer dans le cadre des néoplasies endocrines multiples ou NEM [34].

L'hyperprolactinémie observée chez notre patient peut être expliquée par la levée d'inhibition hypothalamique sur la sécrétion de prolactine vu l'importante hyperplasie hypophysaire [3, 6], ou par une stimulation des cellules lactotropes par la GHRH. Cette dernière action a été démontrée par Low et Goldman [6]. A notre connaissance, la sécrétion de PRL par la tumeur bronchique n'a pas été rapportée.

Concernant notre cas, comme l'étude immuno-histochimique utilisant des anticorps anti prolactine était négative au niveau de la tumeur, l'augmentation des hormones d'origine hypophysaire semble être la conséquence d'une stimulation par une substance ectopique agissant sur les sécrétions aussi bien de GH, d'ACTH et de prolactine puisque toutes les 3 ont chuté immédiatement après chirurgie pulmonaire.

Comme Zafar et al. [19] nous pensons que l'insuffisance hypophysaire survenant en post opératoire est due à la réduction rapide des taux aberrant en GHRH et/ou d'autres facteurs de stimulation. Il a été rapporté qu'en période post opératoire, l'insuffisance hypophysaire peut être définitive, ou disparaître secondairement après une courte durée d'évolution. Dans notre cas, nous n'avons aucune information sur la durée d'évolution de l'insuffisance hypophysaire vu que notre patient a été perdu de vue, mais 8 ans après, nous avons appris qu'il était décédé après récurrence de son diabète sucré et apparition de métastases crâniennes confirmant le caractère malin de la tumeur. La malignité avait déjà été suspectée de part la taille de la tumeur et les résultats de l'étude histologique.

La récurrence des carcinoïdes est bien connue dans la littérature, puisqu'il a été rapporté des récurrences ainsi que les métastases à distances longtemps après extirpation de la tumeur primitive, même si cette dernière est de très petite taille et que les arguments cliniques et/ou pathologiques de malignité étaient absents au moment du diagnostic.

Le très mauvais pronostic de certaines tumeurs neuroendocrines justifie la résection élargie de ces carcinoïdes. Le traitement chirurgical doit être associé à des analogues de la somatostatine [17, 32, 35, 40, 41]. Ces nouvelles molécules peuvent être administrées avant et après chirurgie surtout quand la tumeur carcinoïde est de grande taille. Ce traitement combiné peut prévenir la récurrence et la survenue de métastases [8, 23, 39]. Les analogues de la somatostatine agissent probablement au niveau pulmonaire et hypophysaire [5, 21, 27]. Les antagonistes de la GH peuvent également aider à gérer les tumeurs carcinoïdes [13, 28].

Les carcinoïdes pulmonaires sont d'évolution imprévisible. Certaines tumeurs sont très agressives avec une progression et une diffusion rapide. L'étude Française a démontré que 47% des carcinoïdes sécrétant du GHRH avaient déjà des métastases au moment du diagnostic [36]. D'autres tumeurs ont une progression lente et leurs métastases peuvent apparaître après plusieurs années [14, 15, 28] comme dans notre observation. Par conséquent une évaluation systématique par le dosage de la GHRH et la réalisation régulière d'imagerie isotopique sont nécessaires pour poser un diagnostic précoce des récurrences et/ou d'une diffusion tumorale.

## CONCLUSION

L'acromégalie paranéoplasique est une affection rare. Le diagnostic différentiel entre une sécrétion aberrante de GHRH par une tumeur carcinoïde et un adénome hypophysaire somatotrope peut être très difficile, d'autant plus que les carcinoïdes sont généralement de taille réduite.

Dans notre observation le diagnostic de l'acromégalie paranéoplasique était relativement aisé vu que la tumeur pulmonaire était de grande taille et était associée à un processus hypophysaire bien limité et plurisécrétant qui ressemble à une simple hyperplasie, d'autant que la GH, la PRL et l'ACTH étaient augmentées. Néanmoins dans d'autres cas le dosage systématique de la GHRH plasmatique est nécessaire pour faire le diagnostic de l'acromégalie paranéoplasique, car le traitement de l'hyperplasie est totalement différent de celui de l'adénome hypophysaire.

## RÉFÉRENCE

- 01] BIERMASZ NR, SMIT JW, PEREIRA AM, FRÖLICH M, ROMIJN JA, ROELFSEMA F. Acromegaly caused by growth hormone-releasing hormone-producing tumors : long-term observational studies in three patients. *Pituitary*. 2007; 10(3) 237-49.
- 02] BACHELOT I, BOIZEL R, LABAT – MOLEUR F AND BRAMBILLA E. Carcinoid tumors and ectopic hormonal secretions. *Rev. Franc.* 1991; 32 (4- 5): 209 – 217.
- 03] MELMED S, ZIEL FH, BRAUNSTEIN GD, DOWN T, AND FROHMAN LA. Medical management of acromegaly due to ectopic production of growth hormone releasing hormone by a carcinoid tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 76 (2): 395-9.
- 04] GOLA M, DOGA M, BONADONNA S, MAZZIOTTI G, VESCOVI PP, GIUSTINA A. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Patho physiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2006; 9(3): 221-9.
- 05] FAGLIA G, AROSIO M, BAZZONI N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1992; 21 (3) : 575-95.

- 06] BARKAN AL, SHENKER Y, GREKIN RJ, ILOYOD WW, AND BEALS TF. Acromegaly due ectopic growth hormone (GH) – Releasing hormone (GHRH) production: dynamic studies of GH and ectopic GH secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63 (5): 1057-64.
- 07] MELMED S. ACROMEGALY. *The New England journal of Medicine.* 1990; 322 (11) : 966–977.
- 08] DOGA M, BONADONNA S, BURATTIN A, GIUSTINA A Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. *Ann Oncol.* 2001; 12, Suppl 2: S89-94.
- 09] CHANSON P AND SALENAVE S. Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:17
- 10] COLAK OZBEY N, KAPRAN Y, BOZBORA A, ERBIL Y, TASCIOGLU Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a neuro endocrine tumor causing acromegaly long-term follow-up results. *Endocr Pathol.* 2009 ; 20 (2) : 127-32.
- 11] OTHMAN NH, EZZAT S, KOVACS K, HORVATH E, POULIN E, SMYTH HS, ASA SL. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) and GHRH receptor (GHRH-R) isoform: expression in ectopic acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2001, 55(1): 135-40.
- 12] BHANSALI A, SINGH RS, BHHATACHARYA S, MURALIDHARAN R, DASH RJ, BANERJEE AK. Acromegaly: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002; 10:273–6.
- 13] GUSTAFSSON BI, KIDD M, CHAN A, MALFERTHEINER MV, MODLIN IM. Bronchopulmonary neuro endocrine tumors. *Cancer.* 2008 ; 113(1) :5-21.
- 14] FAINSTEIN DAY P, FROHMAN L, GARCIA RIVELLO H, REUBI JC, SEVLEVER G, GLEREAN M, Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a metastatic bronchial carcinoid tumor: a case with a hypophysial intracranial tumor that shrank during long acting octreotide treatment. *Pituitary.* 2007; 10 (3): 311-9.
- 15] NASR C, MASON A, MAYBERG M, STAUGAITIS SM, ASA SL. Acromegaly and somatotroph hyperplasia with adenomatous transformation due to pituitary metastasis of a growth hormone-releasing hormone-secreting pulmonary endocrine carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12) : 4776-80.
- 16] BOISEL R, HALIMI S, LABAT F, COHEN R, BACHELOT I. Acromegaly due to a growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid tumor: further information on the abnormal responsiveness of the somatotroph cells and their recovery after successful treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64 (2): 304-308.
- 17] DE JAGER CM, DE HEIDE LJ, VAN DEN BERG G, WOLTHUIS A, VAN SCHELVEN WD. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone secreting carcinoid tumor of the lung: the effect of octreotide treatment. *Neth J. Med.* 2007; 65(7): 263-6.
- 18] LORCY Y, PERDU S, SEVRAY B, COHEN R. Acromegaly due to ectopic GHRH secretion by a bronchial carcinoid tumor: a case report. *Ann. Endocrinol (Paris)* 2002 ; 63 (6p 1): 536-9.
- 19] ZAFAR MS, MELLINGER RC, FINE G, SZABO M, AND FROHMAN LA. Acromegaly associated with a bronchial carcinoid tumor: evidence for ectopic production of growth hormone-releasing activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 48 (1): 66-71.
- 20] GLIKSON M, GILAD J, GALUN E, DRESNER R, ZILBERMAN S, HALPERIN Y, OKON E, LARON Z, RUBINOW A. Acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: dynamic hormonal responses to various stimuli. *Acta Endo. (Copenh).* 1991; 125 :366-71.
21. EZZAT S, ASA SL, STEFANEANU L, WHITTON R, SMYTH HS, HORVATH E, KOVACS K, FROHMAN LA. Somatotroph hyperplasia without pituitary adenomas associated with a long

- standing growth hormone-releasing hormone-producing bronchial carcinoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78 (3): 555-60.
- 22] ZGLICZYNSKI W, JESKE W, ZGLICZYNSKI S. Comment on long-acting lanreotide inducing clinical and biochemical remission of acromegaly caused by disseminated GHRH secreting carcinoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(5): 1761-2.
- 23] DRANGE MR, MELMED S. Long-acting Lanreotide induces clinical and biochemical remission of acromegaly caused by disseminated growth hormone-releasing hormone-secreting Carcinoid. *J Clin.Endo.Metab.*1998;83(9): 3104-9.
- 24] BOLANOWSKI M, SCHOPOHL J, MARCINIAK M, RZESZUTKO M, ZATONSKA K, DAROSZEWSKI J, MILEWICZ A, MALCZEWSKA J, BADOWSKI R. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial Carcinoid : Complete recovery following tumor surgery. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2002; 110 (4): 188-92.
- 25] OSELLA G, ORLANDI F, CARACI VENTURA M, DEANDREIS D, PAPOTTI M, BONGIOVANNI M, ANGELI A, TERZOLO M. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial Carcinoid in a patient with empty sella. *J. Endocrinol Invest.* 2003; 26 (2) : 163-9.
- 26] REUTERS, VANESKA S; DIAS, EDILIA M.R; PUPO, MARIA R. S. R; GADELHA, MÔNICA R. Acromegaly secondary to ectopic growth hormone-releasing hormone-secreting due to a bronchial carcinoid cured after pneumectomy. *Endocrinologist.* 2003;13 (5): 376-379.
- 27] ZATELLI MC, MAFFEI P, PICCIN D, MARTINI C, REA F, RUB ELLO D, MARGUTTI A, CULLER MD, SICOLO N, AND UBERTI EC. Somatostatin analogs: in vitro effects in a growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2005; 90 (4): 2104-2109.
- 28] JAFFE CA, DEMOTT-FRIBERG R, FROHMAN LA, BARKAN AL. Suppression of growth hormone (GH) hyper secretion due to ectopic GH-releasing hormone (GHRH) by a selective GHRH antagonist. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82 (2): 634-7.
- 29] SUGIHARA H, SHIBASAKI T, TATSUGUCHI A, OKAJIMA F, WAKITA S, NAKAJIMA Y, TANIMURA K, TAMURA H, ISHII S, KAMEGAI J, AKASU H, KITAGAWA W, SHIMIZU K, NAKAMURA Y, UCHIDA E, TAJIRI T, NAITO Z, KATAKAMI H, OIKAWA S. An acromegalic case of multiple endocrine neoplasia type 1 accompanied by a growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor. *J. Endocrinol Invest.* 2007; 30(5): 421-7.
- 30] SANNO N, TERAMOTO A, OSAMURA RY, GENKA S, KATAKAMI H, JIN L, LLOYD RV, KOVACS K. A growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic islet cell tumor metastasized to the pituitary is associated with pituitary somatotroph hyperplasia and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(8): 2731-7.
- 31] PHILLIPS JD, YELDANDI A, BLUM M, DE HOYOS A. Bronchial carcinoid secreting insulin-like growth factor-1 with acromegalic features. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88 (4) : 1350-2.
- 32] BUTLER PW, COCHRAN CS, MERINO MJ, NGUYEN DM, SCHRUMP 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.
- 33] GUDBJARTSSON T, AGNARSSON BA, PALSSON PS, JOHANNESON A. Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone production from a bronchial carcinoid tumor. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(3):184-5.
- 34] SALA E, FERRANTE E, VERRUA E, MALCHIODI E, MANTOVANI G, FILOPANTI M ET AL. Growth



- hormone-releasing hormone-producing pancreatic neuro endocrine tumor in a multiple endocrine neoplasia type 1 family with an uncommon phenotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 ; 25 (7) : 858-62.
- 35] SAIF MW. Rheumatoid arthritis associated with the use of Sandostatin® LAR® depot in a patient with pancreatic neuro endocrine tumor. An association or a coincidence ? The first case report. *JOP.* 2011;12(4):425-8.
- 36] GARBY L, CARON P, CLAUSTRAT F, CHANSON P, TABARIN A, ROHMER V, ET AL. (GTE Group). 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.
- 37] EZZAT S, EZRIN C, YAMASHITA S, MELMED S. Recurrent acromegaly resulting from ectopic growth hormone gene expression by a metastatic pancreatic tumor. *Cancer.* 1993 ; 71(1) : 66-70.
- 38] BISWAL S, SRINIVASAN B, DUTTA P, RANJAN P, VAIPHEI K, SINGH RS, THINGNAM SS. Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85(1): 330-2.
- 39] KAGANOWICZ A, FARKOUH NH, FRANTS AG, AND BLAUSTEIN AU. Ectopic human growth hormone in ovaries and breast cancer. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1979; 48: 5-8.
- 40] MELMED S. Acromegaly: pathogenesis and treatment. *The Journal of Clinical Investigation.* 2009 ; 119 (11): 31891-3202.
- 41] VAN HOEK M, HOFLAND LJ, DE RIJKE YB, VAN NEDERVEEN FH, DE KRIJGER RR, VAN KOETSVELD PM, LAMBERTS SW, VAN DER LELY AJ, DE HERDER WW, FEELDERS RA. Effects of somatostatin's analogs on a growth hormone-releasing hormone secreting bronchial carcinoid, in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 428-33.