

Μεγαλακρία

Παύλος Γεωργιάδης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεγαλακρία είναι ένα σύνδρομο, που οφείλεται στην υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης μετά τη σύγκλειση των επιφύσεων των μακρών οστών. Πριν απ' αυτήν, οδηγεί σε γιγαντισμό. Το συχνότερο αίτιο της νόσου (περίπου 95%) είναι το καλόηθες σωματοτρόφο αδένωμα της υπόφυσης. Λόγω των σοβαρών μεταβολικών και καρδιαγγειακών διαταραχών που συνεπάγεται, η μεγαλακρία είχε δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και μείωνε σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων. Και τούτο επειδή, παρά την αφαίρεση του υπεύθυνου αδενώματος, η νόσος παρέμενε ενεργός.

Τα τελευταία χρόνια, με την ανακάλυψη και εφαρμογή φαρμάκων που, είτε μειώνουν την έκκριση της GH και τον όγκο του αδενώματος (ανάλογα σωματοστατίνης) είτε εμποδίζουν τη δράση (αναστολείς του υποδοχέα) της GH, έχει βελτιωθεί δραστικά η ποιότητα ζωής των ασθενών και έχει αγγίξει σχεδόν τα φυσιολογικά όρια το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

Στο κείμενο που ακολουθεί καταβάλλεται προσπάθεια ανασκόπησης της σχετικής με τη νόσο βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών και εξαγωγής όσο το δυνατόν τεκμηριωμένων συμπερασμάτων για τη διάγνωση και κυρίως για τη βέλτιστη αντιμετώπισή της. Απώτερος στόχος είναι η ευαισθητοποίηση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων στην αναγνώριση, κατά το δυνατόν, των πλέον πρώιμων εκδηλώσεων της νόσου, για τη μείωση του χρόνου που μεσολαβεί από την εμφάνισή της μέχρι τη διάγνωση.

2. ΙΣΤΟΡΙΑ

Υπάρχουν πολλά έργα τέχνης, γλυπτά και πίνακες, με χαρακτηριστικά της μορφής του προσώπου και του σώματος, που φέρνουν στη σκέψη το σύνδρομο της μεγαλακρίας. Αιώνες πριν, αρκετοί γιατροί είχαν αναφέρει περιπτώσεις ασθενών με μια παράξενη αύξηση του μεγέθους των άκρων χειρών και ποδών, που συνοδευόταν από προγναθισμό.

Η πρώτη πλήρης περιγραφή της κλινικής εικόνας του συνδρόμου έγινε το 1886 από ένα νεαρό Γάλλο νευρολόγο, τον Pierre Marie. Δημοσίευσε στο περιοδικό *Revue de Medicine* δύο περιπτώσεις δικών του ασθενών και πρότεινε για τη νόσο τους το όνομα μεγαλακρία ("acromegaly"). Πίστευε ότι η νόσος ήταν αποτέλεσμα μιας διατα-

ραχής της διατροφής και δεν έκανε καμία συσχέτισή της με την υπόφυση. Αργότερα υπέθεσε ότι μπορεί να οφείλεται σε μια διαταραχή της υποφυσιακής λειτουργίας. Περίπου 15 χρόνια αργότερα οι Benda και συν. υπέθεσαν ότι υπερτροφία ή υπερπλασία ηωσινοφιλικών κυττάρων της υπόφυσης, που υπερλειτουργούν, είναι το αίτιο της μεγαλακρίας και αργότερα τεκμηρίωσαν ότι την προκαλεί ένα αδένωμα της υπόφυσης, που αποτελείται από τέτοιου είδους κύτταρα. Την ίδια εποχή και οι Cushing, Davidoff και Bailey ανέφεραν τη σχέση της μεγαλακρίας με αδένωμα της υπόφυσης. Το 1906 καταγράφεται ο πρώτος ασθενής, του H. Cushing, που υποβλήθηκε σε διαμετωπιαία ολική υποφυσεκτομή, με επακόλουθο την υποστροφή των εκδηλώσεων της νόσου. Ο ασθενής έζησε μέχρι το 1930^{1,2,4}.

3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

Η αυξητική ορμόνη (GH), είναι μια πρωτεΐνη, που αποτελείται από 191 αμινοξέα και έχει αναβολική δράση. Συντίθεται και εκκρίνεται κατά ώσεις, από τα σωματοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, τα οποία εκκρίνουν, σε πολύ μικρές ποσότητες, και μια άλλη μορφή της από 176 αμινοξέα. Έχουν καταγραφεί περί τις 10 μεγάλες ώσεις της έκκρισής της σε ένα 24/ωρο, που είναι συχνότερες τη νύχτα. Η έκκριση της GH ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο, κυρίως, και από τους μεσολαβητές της δράσης της. Δύο είναι οι ρυθμιστικοί υποθαλαμικοί παράγοντες της έκκρισης της GH: η εκλυτική της GH ορμόνη (GHRH), που προάγει τη σύνθεση και την έκκριση και η σωματοστατίνη, που την καταστέλλει. Την έκκριση της GH ρυθμίζει και η γκρελίνη, ορμόνη που συντίθεται κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα σαν απάντηση της λήψης τροφής/απορρόφησης θρεπτικών ουσιών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η γκρελίνη δρα σαν εκλυτική της GH ορμόνη, κυρίως μέσω υποθαλαμικών μηχανισμών. Η νηστεία αυξάνει την έκκριση, ενώ η παχυσαρκία και το γήρας την καταστέλλουν.

Η GH δρα μέσω των υποδοχέων της, που εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ και στους χόνδρους. Ένα μόριο ορμόνης συνδέεται με δύο μόρια υποδοχέα με το ενδοκυττάριο τμήμα του οποίου είναι συνδεδεμένη μία τυροσινική κινάση. Ακολουθεί φωσφορυλίωση του υποδοχέα και της τυροσινικής κινάσης, σύνδεσή τους με πρωτεΐνες που ενεργοποιούν τη μεταγραφή και φωσφορυλίωσή τους. Εν συνεχεία εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου και ενεργοποιούν τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων της GH, όπως του IGF-1 και ενεργοποιούν κυτταρικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν την αύξηση.

Η GH επάγει κυρίως στο ήπαρ, τη σύνθεση του IGF-1, ο οποίος, με δράση ενδοκρινική, παρακρινική και αυτοκρινική διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση. Η GH ασκεί άμεση δράση στον μεταβολισμό των λιπών (π.χ. λιπόλυση στα λιποκύτταρα), των πρωτεϊνών (π.χ. μεταφορά αμινοξέων στους μύς) και των υδατανθράκων (μέσω ανταγωνισμού των υποδοχέων της ινσουλίνης). Η κύρια δράση της ασκείται μέσω της σύνθεσης του IGF-1, ο οποίος διεγείρει την αύξηση των οστών, των χόνδρων και των μυών^{1,2,5,7,8}.

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η μεγαλακρία είναι μια σπάνια και βραδέως εξελισσόμενη νόσος. Η διάγνωσή της γίνεται περί τα 5-10 χρόνια μετά την έναρξη της. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη,

ο χρόνος αυτός έχει μειωθεί στα 3 χρόνια. Προσβάλλει στον ίδιο βαθμό και τα δύο φύλα, ανεξάρτητα από φυλή. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 40 χρόνια για τους άνδρες και τα 45 για τις γυναίκες.

Η συχνότητά της είναι 40-70 περιπτώσεις ανά ένα εκατομύριο κατοίκους. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν διπλασιασμό της συχνότητας, ενώ μια Βελγική μελέτη αναφέρει 1000 πάσχοντες ανά εκατομύριο κατοίκους. Η ετήσια επίπτωση τη νόσου είναι 3-4 νέες περιπτώσεις ανά εκατομύριο κατοίκους^{1,2,5,6}.

5. ΑΙΤΙΑ

5.1. Αδένωμα υπόφυσης

Η μεγαλακρία, στο 95%-98% των περιπτώσεων, οφείλεται στην υπερέκκριση GH από ένα καλόηθες, μονοκλωνικό αδένωμα της υπόφυσης, που προέρχεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα.

5.2. Καρκίνωμα υπόφυσης

Τα καρκινώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν GH είναι σπανιώτατα. Προκαλούν κλινική εικόνα όμοια με εκείνη των αδενωμάτων, από τα οποία διακρίνονται λόγω της επιθετικής τους βιολογικής συμπεριφοράς (τοπική επέκταση-μεταστάσεις). Έχουν δημοσιευτεί παγκοσμίως περί τις 20 περιπτώσεις.

5.3. Γενετικά σύνδρομα με μεγαλακρία

Είναι πολύ σπάνια. Χαρακτηρίζονται από σοβαρές διαταραχές, που μπορεί να συνοδεύονται και από μεγαλακρία.

Το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN- 1), που συνήθως οφείλεται σε μετάλλαξη της βλαστικής σειράς (germ line) του γονιδίου *menin*, που βρίσκεται στον τόπο 11q13. Χαρακτηρίζεται από υπερπαραθυρεοειδισμό, νευροενδοκρινείς όγκους (π.χ. γαστρίνωμα, ινσουλίνωμα, μη λειτουργικός όγκος παγκρέατος), όγκους επινεφριδίων, άλλους ενδοκρινείς ή μη όγκους και μπορεί να σχετίζεται με μεγαλακρία.

Το σύνδρομο McCune-Albright, οφείλεται σε μια σωματική μετάλλαξη του γονιδίου *gsr*, που βρίσκεται στον τόπο 20q13 και ενεργοποιεί την α-υπομονάδα της διεγερτικής πρωτεΐνης G (Gs). Είναι πολύ σπάνιο. Χαρακτηρίζεται από σοβαρές διαταραχές και μπορεί να συνοδεύεται και από μεγαλακρία.

Το σύμπλεγμα Carney χαρακτηρίζεται από μεγαλακρία, αμφοτερόπλευρη μικροζώδη υπερπλασία των επινεφριδίων, δερματικές βλάβες και μυξώματα της καρδιάς. Σχετίζεται συχνά με μετάλλαξη της βλαστικής σειράς, της 1-α υπομονάδας της πρωτεϊνικής κινάσης A (PRKAR1A). Το γονίδιο PRKAR1A είναι ογκοκατασταλτικό και βρίσκεται στον τόπο 17q22-24.

Πρόσφατα αποκαλύφθηκε συσχέτιση οικογενούς μεγαλακρίας με germ-line μεταλλάξεις του γονιδίου της αντιδρώσας με τον Aryl-hydrocarbon υποδοχέα πρωτεΐνης (AIP), που βρίσκεται στον ίδιο τόπο με το γονίδιο *menin* (11q13). Σπανίως ανευρίσκονται οι ίδιες μεταλλάξεις σε σποραδικές περιπτώσεις μεγαλακρίας, συνήθως σε νεαρές ηλικίας ασθενείς.

5.4. Υπερέκκριση GHRH

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις υποθαλαμικής υπερέκκρισης GHRH, όπως π.χ. επί γαγγλιοκυττώματος, αμαρτώματος, γλοιώματος και χωριστώματος του υποθαλάμου. Είναι σπανιότητες. Λίγο συχνότερες είναι οι περιπτώσεις έκτοπης, περιφερικής, υπερέκκρισης GHRH, όπως σε όγκους παγκρέατος και καρκινοειδές των βρόγχων.

5.5. Έκτοπη υπερέκκριση GH

Μπορεί να παρατηρηθεί υπερέκκριση GH από έκτοπο αδένωμα υπόφυσης, που μπορεί να εντοπίζεται στον σφηνοειδή κόλπο, στο λιθοειδές οστόν και στη ρινοφαρυγγική κοιλότητα. Σπανιώτατα, GH μπορεί να υπερεκκρίνουν ένα λέμφωμα και όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος, των πνευμόνων και των επινεφριδίων.^{1,6,7}

6. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Την ανάπτυξη, την εξέλιξη και τον πολλαπλασιασμό των σωματοτρόφων κυττάρων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, καθώς και τη μεταγραφή της GH, καθορίζει το γονίδιο Prophet of Pit-1 (PROP 1). Στον πυρήνα των σωματοτρόφων κυττάρων το γονίδιο PROP 1 συνδέεται με τον υποκινητή της GH (GH promoter). Ο σχηματισμός ενός GH αδενώματος προϋποθέτει ένα πλήθος μεταβολών των παραγόντων που επιδρούν στην ανάπτυξη και λειτουργία των σωματοτρόφων κυττάρων. Οι γενετικές διαταραχές που διαπιστώνονται σε ένα GH αδένωμα, είναι το επακόλουθο αστάθειας των χρωμοσωμάτων, μεταλλάξεων και επιγενετικών αλλαγών.

Στο 40% των GH αδενωμάτων έχει βρεθεί μετάλλαξη της α-υπομονάδας της διεγερτικής πρωτεΐνης G (Gs). Αυτή προκαλεί ενεργοποίηση του κυκλικού AMP (cAMP) η οποία εκλαμβάνεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα ως συνεχής διέγερση από την GHRH. Έχει επίσης παρατηρηθεί απώλεια ενός προαποπτωτικού παράγοντα από τα κύτταρα του GH αδενώματος και σαν συνέπεια βλάβης του DNA, απώλεια μιας πρωτεΐνης που αναστέλλει την αύξηση. Έχει βρεθεί ότι σε GH αδενώματα της υπόφυσης υπερεκφράζεται μία πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο PTTG (pituitary tumor transforming gene) και ρυθμίζει τον διαχωρισμό των αδελφών χρωματίδων. Η πρωτεΐνη αυτή σχετίζεται με το μέγεθος του αδενώματος. Ένα πλήθος αλλαγών, σε επίπεδο, κυρίως, αυξητικών παραγόντων, μπορεί να προκαλέσει μία σειρά γενετικών τροποποιήσεων, να προκαλέσει τη μεταμόρφωση των σωματοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης και να οδηγήσει στον σχηματισμό αδενώματος.

Το 2006, ανάλυση του DNA από σκελετό μεγαλακρικού, που έζησε τον 18^ο αιώνα και φυλάσσεται στο Hunterian Museum of London, αποκάλυψε μετάλλαξη του γονιδίου AIP. Η ίδια μετάλλαξη έχει βρεθεί και σε ζώντες ασθενείς. Υπολογίζεται ότι έγινε πριν 1500 χρόνια και ότι σήμερα τη φέρουν περί τα 200 έως 300 άτομα.^{5,7,12,13}

7. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Στο 95% των περιπτώσεων, η μεγαλακρία οφείλεται σε ένα καλόηθες, μονοκλωνικό αδένωμα της υπόφυσης. Το 70% αυτών των αδενωμάτων είναι μακροαδενώματα (διάμετρος > 10 mm) και τα υπόλοιπα μικροαδενώματα (διάμετρος < 10 mm). Το 2004,

η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας τα ταξινομήσε σε δύο κατηγορίες: με πυκνή κοκκίωση (δίνουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα) και με αραιή κοκκίωση (προσβάλλουν νεώτερα άτομα, είναι πιο επιθετικά και έχουν μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία). Και οι δύο κατηγορίες αποτελούνται από μικρά, στρογγυλά, ηωσινόφιλα κύτταρα. Σε ποσοστό 70% συνυπάρχει με την GH, μέσα στα κύτταρα, προλακτίνη (PRL) και α-υπομονάδα των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών. Σπανιώτατα ανιχνεύεται TSH ή ACTH.

Περί το 25% των GH αδενωμάτων εκκρίνουν και PRL. Αυτά τα αδενώματα μπορεί να αποτελούνται από δύο διαφορετικά είδη κυττάρων (σωματοτρόφα και λακτοτρόφα), ή από ένα είδος, που παράγει και τις δύο ορμόνες (σωματολακτοτρόφα). Πιο αρχέγονα οξύφιλα κύτταρα (stem-cells), ανευρίσκονται, συνήθως, σε νεαρά άτομα και σχετίζονται με γιγαντισμό. Η ταυτόχρονη έκκριση και άλλων υποφυσιακών ορμονών (π.χ. TSH) είναι εξαιρετικά σπάνια^{10,11}.

8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

8.1. Συμπτώματα

Η μεγαλακρία προκαλεί μια μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων και κλινικών εκδηλώσεων. Αυτά οφείλονται στην επίδραση της GH και κυρίως του IGF-1 σε πολλά οργανικά συστήματα και στον μεταβολισμό. Τα συμπτώματα που αναφέρουν οι πάσχοντες στα αρχικά στάδια της νόσου είναι οι κεφαλαλγίες (άσχετα από το μέγεθος του αδενώματος) και οι συχνές και άφθονες εφιδρώσεις, συνήθως τις νυχτερινές ώρες. Παράλληλα εμφανίζονται διόγκωση των μαλακών μορίων, αθραλγίες, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και σταδιακή αύξηση του βάθους της φωνής. Οι ασθενείς αναφέρουν συχνά αύξηση της διαμέτρου των δακτυλιδίων και του μεγέθους των υποδημάτων τους.

8.2. Κλινικά σημεία

Με την πάροδο του χρόνου εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές αλλαγές του προσώπου, όπως η διαπλάτυνση και πάχυνση της ρινός, η προβολή των ζυγωματικών οστών και των υπεροφρύων τόξων, η αύξηση του μεγέθους των χειλέων, της γλώσσας και της κάτω γνάθου, που προκαλεί αραίωση των οδόντων, προγναθισμό και δυσχεραίνει τη σύγκλεισή της. Παραμόρφωση συμβαίνει και στους σπονδύλους, με αποτέλεσμα την κύφωση, ενίοτε δε και στις πλευρές. Οι αλλαγές των οστών και των μαλακών μορίων οφείλονται τόσο στη δράση της GH όσο και του IGF-1, που προκαλούν την αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου από τον συνδετικό ιστό, τη συγκέντρωση γλυκοζαμινογλυκανών στα μαλακά μόρια και τον σχηματισμό νέου οστίτη ιστού από το περίοστεο. Χαρακτηριστική είναι η διόγκωση των φαλάγγων των δακτύλων καθώς και των ιστών που τις περιβάλλει. Η παραμόρφωση του προσώπου και των άκρων αποτελούν το συχνότερο πρόβλημα των ασθενών, που οδηγεί και στη διάγνωση. Μία χειραψία με τον πάσχοντα μπορεί να θέσει βάσιμες υποψίες για τη νόσο.

Συνοδά συμπτώματα μπορεί να είναι οι διαταραχές της όρασης, η οφθαλμοπληγία, η βλεφαρόπτωση, η δυσκολία της μάσησης, η στυτική δυσλειτουργία, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και η υπογονιμότητα. Δεν πρέπει, τέλος, να παραβλέπουμε τα κοινά για όγκους του εγκεφάλου συμπτώματα, που είναι οι κεφαλαλγίες, η ζάλη και οι έμετοι. Οφείλονται στην τοπική επέκταση της νόσου και στην αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης^{1-3,5,15} (Εικόνες 1-4).

9. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

9.1. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και στη θνητότητα της νόσου. Παρατηρούνται έως και στο 60% των περιπτώσεων. Η συχνότητα και η σοβαρότητά τους αυξάνουν με την ηλικία του ασθενούς και τη διάρκεια της νόσου. Ποσοστό 30%-60% των μεγαλακρικών εμφανίζει υπέρταση. Πιθανόν λόγω της δράσης αυξητικών παραγόντων στα αγγεία, της αύξησης του τόνου του συμπαθητικού και της αντινατριουρητικής δράσης της GH. Στους πάσχοντες παρατηρείται συχνά μυοκαρδιοπάθεια, ως αποτέλεσμα της χρόνιας δράσης της GH στο μυοκάρδιο. Χαρακτηρίζεται από συγκεντρική υπερτροφία των κοιλιών και ανωμαλίες των βαλβίδων, που προκαλούν μείωση του κλάσματος εξώθησης και αρρυθμίες.

9.2. Αναπνευστικές επιπλοκές

Στους μεγαλακρικούς ασθενείς παρατηρούνται συχνά διαταραχές της αναπνευ-



Εικόνα 1. Αύξηση του μεγέθους της γλώσσας.



Εικόνα 2. Αύξηση του μεγέθους / διαπλάτυνση της ρινός, διόγκωση των υπερόφρυνων τόξων, προγναθισμός.



Εικόνα 3. Διόγκωση / διαπλάτυνση των φαλάγγων των δακτύλων των άνω άκρων -σύγκριση με υγιή.



Εικόνα 4. Διόγκωση των μαλακών μορίων και των οστών του άκρου ποδός.

Οι φωτογραφίες είναι ευγενική παραχώρηση των: Kaldrimidis P, Gogou L από το βιβλίο: Acromegaly, Athens 2011.

στικής λειτουργίας, με πιο συχνή την υπνική άπνοια, που προσβάλλει το 60%-80% των ασθενών. Οι ανατομικές μεταβολές των θωρακικών οστών και των χόνδρων, η μείωση της ελαστικότητας του θωρακικού τοιχώματος και των αναπνευστικών μυών, των οποίων εξασθενεί και η δύναμη, οδηγούν σε διαταραχές του αερισμού των πνευμόνων.

Η υπνική άπνοια είναι συνήθως αποφρακτικής αιτιολογίας. Οφείλεται, στίς ανατομικές αλλαγές των γνάθων, στο οίδημα των μαλακών μορίων του ανώτερου αναπνευστικού (κυρίως της σταφυλής και της υπερώας) και στην υπερτροφία της γλώσσας. Περίπου το 30% των ασθενών έχει κεντρικής αιτιολογίας άπνοια. Η υπνική άπνοια αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει στην υπέρταση και στην καρδιαγγειακή νόσο και σε συνδυασμό με τις διαταραχές του αερισμού των πνευμόνων, μπορεί να προκαλέσει υποκλινική υποξαιμία.

9.3. Μυοσκελετικές επιπλοκές

Το 70% των μεγαλακρικών προσβάλλεται από οστεοαρθροπάθεια, τόσο του κεντρικού όσο και του περιφερικού σκελετού. Χαρακτηρίζεται από πάχυνση του αρθρικού χόνδρου, αλλαγές στη γεωμετρία και αύξηση της κινητικότητας των αρθρώσεων. Ακτινολογικά διαπιστώνουμε ευρήματα οστεοαρθρίτιδας, όπως στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και οστεόφυτα. Στο 60% των ασθενών παρατηρείται σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Οφείλεται μάλλον στο οίδημα του μέσου νεύρου και όχι σε εξωτερική πίεση.

9.4. Μεταβολικές επιπλοκές

Τα αυξημένα επίπεδα της GH ανταγωνίζονται τις δράσεις της ινσουλίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης (κυρίως) και των λιπιδίων. Προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, που οφείλεται στη μείωση του αριθμού και της συγγένειας των υποδοχέων της και εκδηλώνεται με αύξηση της νεογλυκογένεσης και μείωση της κατανάλωσης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Αποτέλεσμα είναι η δυσανεξία στη γλυκόζη (50%) ή ο σακχαρώδης διαβήτης (20%-50%) στους μεγαλακρικούς ασθενείς.

9.5. Νεοπλάσματα

Έχουν γίνει πολλές μελέτες για την πιθανή σχέση της μεγαλακρίας με τις νεοπλασίες. Η αύξηση της GH και του IGF-1 έχει συνδεθεί με αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη, ενώ επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η θνητότητα από καρκίνο των μεγαλακρικών είναι όμοια με εκείνη του γενικού πληθυσμού. Άλλες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου δεν είναι αυξημένη στους μεγαλακρικούς. Αν και δεν υπάρχει σαφής απάντηση, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μια σημαντική αύξηση της εμφάνισης πολυπόδων και μια μικρότερη των ποσοστών του καρκίνου του παχέος εντέρου. Συχνή είναι η εμφάνιση πολυοζώδους βρογχοκήλης και η διόγκωση του προστάτη, χωρίς αύξηση των ποσοστών καρκίνου^{1,5,6,8}.

10. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική υποψία για τη νόσο, που συνήθως συμβαίνει τυχαία από ένα γιατρό, πρέπει να επιβεβαιωθεί εργαστηριακά και να καθοριστεί το παθολογοανατομικό της υπόστρωμα, που συνήθως είναι ένα σωματοτρόφο αδένωμα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Βασικά σημεία της διάγνωσης.

1. Αύξηση του μεγέθους των άκρων χειρών, των ποδών και της κάτω γνάθου, καθώς και εσωτερικών οργάνων
2. Τραχύτητα των χαρακτηριστικών του προσώπου και αύξηση του βάθους της φωνής
3. Κεφαλαλγίες, αμηνόρροια, εφιδρώσεις, αδυναμία, οπτικές διαταραχές
4. Αυξημένος IGF-1 και μη καταστολή της GH με την OGTT
5. Δίκην θυσάνου ακτινολογική απεικόνιση των τελικών φαλάγγων των δακτύλων και η ανάδειξη με μαγνητική η αξονική τομογραφία όγκου υπόφυσης (90%)

10.1. Ορμονικός και βιοχημικός έλεγχος

Η μέτρηση του IGF-1, που είναι σταθερά αυξημένος, σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς, θέτει ισχυρή υποψία της νόσου. Η μέτρηση της GH, που μπορεί να βρεθεί αυξημένη, δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της διάγνωσης, επειδή η GH εκκρίνεται κατά ώσεις. Μία μέση τιμή μεγαλύτερη των 2,5 μg/l αποτελεί ισχυρή ένδειξη για τη νόσο, όμως απαιτεί πολλές αιμοληψίες σε ένα 24/ώρο. Έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί και λόγω του υψηλού κόστους. Γι' αυτό έχει καθιερωθεί για τη διάγνωση η μέτρηση της GH, ανά 30 λεπτά μέχρι τις 2 ώρες, μετά χορήγηση 75 γραμμαρίων γλυκόζης από το στόμα (OGTT). Αδυναμία καταστολής της σε επίπεδα μικρότερα του 1 μg/L, θέτουν με σχετική ασφάλεια τη διάγνωση. Σε περιπτώσεις αποπληξίας της υπόφυσης, μπορεί οι τιμές της GH και του IGF-1 να βρεθούν φυσιολογικές, ενώ αυξημένη μπορεί να βρεθεί η GH σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις, όπως οι νεφροπάθειες και ο σακχαρώδης διαβήτης.

10.2. Απεικονιστικός έλεγχος

Η MRI υπόφυσης, είναι η εξέταση εκλογής, με ευαισθησία που υπερβαίνει το 75% στη διάγνωση των μακροαδενωμάτων και αρκετά καλή ευαισθησία και στη διάγνωση των μικροαδενωμάτων. Επί αδυναμίας εκτέλεσής της μπορεί να αντικατασταθεί από αξονική τομογραφία (CT) η οποία, όμως, έχει μικροτέρη διαγνωστική ικανότητα, ειδικά σε περιπτώσεις μικροαδενωμάτων. Η MRI της υπόφυσης πρέπει να επαναληφθεί τρεις μήνες μετά την αφαίρεση του αδενώματος.

10.3. Οφθαλμολογική εξέταση

Απαραίτητος είναι ο οφθαλμολογικός έλεγχος του ασθενούς, που πρέπει να περι-

λαμβάνει και έλεγχο των οπτικών πεδίων. Το 20% των μεγαλακρικών, κυρίως αυτοί με υψηλά επίπεδα GH, ανεύρεση μακροαδενώματος και υπερεφίππιακή επέκταση, παρουσιάζει οπτικές διαταραχές^{1,2,5,6,15}.

11. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η βιοχημική-ορμονική επιβεβαίωση της μεγαλακρίας, χωρίς την ανεύρεση υποφυσιακού αδενώματος, επιβάλλει την αναζήτηση άλλων αιτίων της νόσου. Η μέτρηση της GHRH χρησιμεύει προς αυτήν την κατεύθυνση. Σε περιπτώσεις, όμως, υποθαλαμικής υπερέκκρισης δεν βρίσκεται αυξημένη, επειδή παροχετεύεται στην υπόφυση μέσω του πυλαίου αγγειακού συστήματος και όχι στη συστηματική κυκλοφορία.

Ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει όγκους παγκρέατος, πνευμόνων ή άλλων οργάνων. Μεγάλη βοήθεια προσφέρει το ολόσωμο σπινθηρογράφημα με σεσημασμένο οκτρεοτίδιο (Octreoscan), που μπορεί να αποκαλύψει την ύπαρξη νευροενδοκρινικών όγκων (Πίνακας 2).

12. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του μεγαλακρικού ασθενούς περιλαμβάνουν την εγχείρηση (ως επί το πλείστον τη διασφηνοειδική αφαίρεση του υποφυσιακού αδενώματος), τη φαρμακευτική θεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Κάθε μια έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Αν μία μόνο επιλογή δεν μπορεί να επιτύχει τους θεραπευτικούς στόχους, συνήθως γίνεται συνδυασμός δύο και ενίοτε και των τριών^{7,16} (Πίνακας 3).

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση της μεγαλακρίας.

1. Οικογενώς αδρά χαρακτηριστικά του προσώπου, μεγάλα χέρια και πόδια, μεμονωμένος προ-γναθισμός
2. Ανενεργός μεγαλακρία (έμφρακτο του υποφυσιακού αδενώματος)
3. Σωματική άσκηση και λήψη τροφής πριν από τον ορμονικό έλεγχο
4. Οξέα νοσήματα ή ψυχικό stress
5. Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
6. Υποθρεψία
7. Σακχαρώδης διαβήτης
8. Λήψη φαρμάκων (οιστρογόνα, κλονιδίνη, β-αποκλειστές)

Πίνακας 3. Στόχοι της αντιμετώπισης της μεγαλακρίας.

1. Η επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα των ορμονικών και βιοχημικών παραμέτρων.
2. Ο έλεγχος του μεγέθους του υποφυσιακού όγκου.
3. Η εξάλειψη ή μείωση των συμπτωμάτων και σημείων της νόσου.
4. Η πρόληψη ή βελτίωση των επιπλοκών που προκαλεί η νόσος.
5. Η πρόληψη της πρώιμης θνητότητας.

12.1. Θεραπευτικοί στόχοι

Οι πρωταρχικοί στόχοι της οποιας θεραπευτικής επιλογής είναι ο έλεγχος του υποφυσιακού όγκου, για την αποσυμπίεση του οπτικού χιάσματος και την αποκατάσταση της ενδοκράνιας πίεσης, η ομαλοποίηση των επιπέδων του IGF-1 και η πτώση των επιπέδων της μέσης τιμής της GH κάτω των 2,5 μg/l και κάτω του 1 μg/l με την OGTT. Πάντα με προσπάθεια διατήρησης φυσιολογικής υποφυσιακής λειτουργίας. Τα αυξημένα επίπεδα της GH έχουν σχετιστεί με διπλάσια έως και τριπλάσια αύξηση της νοσηρότητας και αποτελούν καθοριστικό παράγοντα της θνητότητας.^{7,16} (Πίνακας 3).

12.2. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος θεωρείται πρώτης εκλογής θεραπεία για την πλειονότητα των ασθενών. Επιτυγχάνει υποστροφή της νόσου σε ποσοστό 50%-70% των περιπτώσεων. Παράγοντες καθοριστικοί του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι τα επίπεδα της GH, το μέγεθος του αδενώματος, η εξωυποφυσιακή επέκταση και η διήθηση της σκληράς μήνιγγος. Μεγάλο ρόλο παίζει και η εμπειρία του χειρουργού. Αναφέρονται σε διάφορες μελέτες ποσοστά ίασης έως και 90% για τα μικροαδενώματα και έως 50% για τα μακροαδενώματα. Οι επιπλοκές της εγχείρησης είναι σπάνιες (περί το 7%). Περιλαμβάνουν εκροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, άποιο διαβήτη και υποφυσιακή ανεπάρκεια. Υποτροπή της νόσου μετά από πλήρη ίαση παρατηρείται στο 6%.

12.3. Ακτινοθεραπεία

■ Συμβατική ακτινοθεραπεία

Εφαρμόζεται περίπου εκατό χρόνια. Η εμφύτευση στην υπόφυση ραδιενεργού χρυσού (¹⁹⁸Au) ή υτρίου (⁹⁰Y) έχει εγκαταλειφθεί. Χορηγούνται συνολικά περί τα 4000 cGy, με εξωτερική δέσμη, κατανεμημένα σε εβδομαδιαίες δόσεις. Είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της αύξησης του αδενώματος και μειώνει τα επίπεδα της GH. Όμως, τα ευεργετικά της αποτελέσματα αργούν σημαντικά. Εμφανίζονται έως και 20 χρόνια μετά. Συχνή επιπλοκή της RT είναι η υποφυσιακή ανεπάρκεια, που συνδέεται με αύξηση της θνητότητας. Παρατηρείται στο 50% των ασθενών, περίπου 10 χρόνια μετά τη θεραπεία. Σπάνιες επιπλοκές είναι οι οπτικές διαταραχές, η αύξηση της συχνότητας των αγγειακών συμβαμάτων, η ανάπτυξη μακροχρόνια δεύτερου όγκου του εγκεφάλου και οι νοητικές διαταραχές. Πρόσφατες μελέτες σχετίζουν τις νοητικές διαταραχές με την ύπαρξη της υποφυσιακής μάζας, ασχέτως θεραπευτικής επιλογής.

■ Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Gamma Knife, Cyber Knife)

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική χρησιμοποιεί ως πηγή το ⁶⁰Κοβάλτιο. Συνίσταται στην εφ' άπαξ χορήγηση μιας μεγάλης δόσης ακτινοβολίας, με λεπτή δέσμη και με μεγάλη ακρίβεια, γύρω από το αδένωμα. Προϋποθέσεις για την εφαρμογή της είναι: διάμετρος του αδενώματος μικρότερη των 3 cm και σε απόσταση τουλάχιστον 3 mm από το οπτικό χίασμα. Επιτυγχάνει τη συρρίκνωση του αδενώματος σε ικανοποιητικά

ποσοστά και την πλήρη ύφεση της νόσου στο 25% μετά από τρία χρόνια και στο 50% μετά από πέντε χρόνια. Αναφέρονται ποσοστά υποφυσιακής ανεπάρκειας ίδια με εκείνα της RT. Πολύ σπάνια επιπλοκή της είναι η εγκεφαλική νέκρωση.

12.4. Φαρμακευτική θεραπεία

■ Αγωνιστές της ντοπαμίνης

Τα σωματοτρόφα αδενώματα εκφράζουν υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου 2 (D₂ receptors). Η χορήγηση, όμως, αγωνιστών της ντοπαμίνης έχει πτωχά αποτελέσματα. Η βρωμοκρυπτίνη μειώνει τα επίπεδα της GH και του IGF-1 και προκαλεί μικρή μείωση των συμπτωμάτων της νόσου μόνο στο 10%-15% των ασθενών. Χορηγείται σε δόση 7,5 έως 80 mg ημερησίως. Παρενέργειες της βρωμοκρυπτίνης είναι ο μετεωρισμός, η ναυτία και οι έμετοι, οι κεφαλαλγίες, η ζάλη και η ορθοστατική υπόταση. Λίγο πιο αποτελεσματική είναι η καμπεργολίνη σε δόση 0,5 mgr ημερησίως. Έχει ηπιότερες παρενέργειες, ίσως επειδή απαιτούνται μικρότερες δόσεις. Μπορεί όμως να προκαλέσει βαλβιδοπάθεια (ίνωση των γλωχίνων). Συνιστάται συγχορήγηση των αγωνιστών της ντοπαμίνης με τα ανάλογα της σωματοστατίνης, όταν η μέγιστη δόση των αναλόγων δεν φέρνει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

■ Ανάλογα σωματοστατίνης μακράς διάρκειας δράσης

Χρησιμοποιούνται περί τα 25 χρόνια και είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Δρουν μέσω των υποδοχών τύπου 2 και 5 της σωματοστατίνης. Η δραστηριότητά τους στην αναστολή της έκκρισης της GH, είναι έως και 45 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ενδογενούς σωματοστατίνης. Ελέγχουν αποτελεσματικά την υπερέκκριση της GH και του IGF-1 και μειώνουν το μέγεθος του αδενώματος. Μέχρι σήμερα είναι σε χρήση δύο σκευάσματα, η οκτρεοτίδη, σε δόση 20 ή 30 mg ενδομυϊκά ανά 4 εβδομάδες (Somatostatin LAR) και η λανρεοτίδη (Somatulin Autogel), σε δόση 60 έως 120 mg, βαθιά υποδόρια. Παρά τις διαφορές στη φαρμακοκινητική τους, έχουν δείξει την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Σχετικές μελέτες αναφέρουν ομαλοποίηση των επιπέδων της GH και του IGF-1 έως και στο 70% των ασθενών. Μελέτες σε μη επιλεγμένους ασθενείς μειώνουν αυτά τα ποσοστά στο 35%. Στο 75% των ασθενών που λαμβάνουν ανάλογο σωματοστατίνης παρατηρείται μείωση του μεγέθους του αδενώματος κατά 20% περίπου. Το μέγιστο της δράσης τους μπορεί να επιτευχθεί και 10 χρόνια μετά την έναρξη της αγωγής. Οι συχνότερες παρενέργειες από τη χορήγησή τους είναι ο μετεωρισμός και οι κοιλιακές κράμπες, που όμως υποχωρούν τους πρώτους μήνες. Συχνά αναφέρεται σχηματισμός μικρών χολολίθων ή ιζήματος στη χοληδόχο κύστη, που οφείλονται στην ελάττωση της κινητικότητάς της. Σπάνια προκαλείται χολοκυστίτιδα και έχουν αναφερθεί ελάχιστα περιστατικά παγκρεατίτιδας. Πριν από κάθε αύξηση της δόσης, οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν στην ίδια δόση για τουλάχιστον τρεις μήνες, προκειμένου να κριθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

■ Ανταγωνιστές των υποδοχών της GH

Σ' αυτήν την κατηγορία φαρμάκων, υπάρχει μόνο μία χημική ουσία μέχρι σήμερα,

το pegvisomant (Somavert). Χορηγείται υποδορίως, μια φορά την ημέρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι δόσεις 15-20 mg ομαλοποιούν τα επίπεδα του IGF-1 σε ποσοστά 70-95%, σε διάστημα δύο ετών (ενίστε και μεγαλύτερο). Ενδείκνυται όταν, παρά τη μεγιστοποίηση άλλων θεραπευτικών μέσων, παραμένουν υψηλά τα επίπεδα του IGF-1. Χορηγείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανάλογο σωματοστατίνης. Είναι πολύ αποτελεσματικό και βελτιώνει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Συχνότερη παρενέργεια είναι οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, που συνήθως είναι παροδικές και δεν χρειάζονται μείωση της δόσης. Έχουν αναφερθεί: φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, λιποδυστροφία και αύξηση του μεγέθους του αδενώματος, αν και δεν έχει διευκρινιστεί αν οφείλεται στο φάρμακο ή στη βιολογική συμπεριφορά του αδενώματος^{7,8,16-21}.

13. ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η μεγάλη βελτίωση της ποιότητας ζωής, η μείωση της νοσηρότητας και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των μεγαλακρικών, που παρατηρούνται τα τελευταία χρόνια με τις σύγχρονες θεραπείες, έχουν αυξήσει την επιθυμία για κύηση στις πάσχουσες γυναίκες.

Σε μη πάσχουσες γυναίκες, η GH που κυκλοφορεί, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, προέρχεται από την υπόφυση και εκκρίνεται κατά ώσεις. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, το μεγαλύτερο ποσοστό της GH προέρχεται από τον πλακούντα και εκκρίνεται συνεχώς. Ο πλακούντας εκκρίνει και GHRH, με άγνωστο μέχρι στιγμής ρόλο. Η IGF-1 είναι αυξημένη, λόγω συνεχούς διέγερσης της παραγωγής της στο ήπαρ. Η παραγωγή GH από σωματρόφο αδένωμα της υπόφυσης δεν καταστέλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως συμβαίνει φυσιολογικά. Οι μετρήσεις, λοιπόν, της GH και του IGF-1 δεν χρησιμεύουν ούτε για τη διάγνωση ούτε και για την παρακολούθηση της νόσου.

Η μεγαλακρία οδηγεί συχνά σε υπογονιμότητα ή αποβολή, λόγω διαταραχής του άξονα των γοναδοτροπινών (μακροαδένωμα) και λόγω ενίστε της συνοδού υπερπρολακτιναιμίας (30-40%). Σημειωτέον ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως είναι ένα από τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου. Σε περίπτωση κύησης, σε γυναίκες με ενεργό ή μη επαρκώς ελεγχόμενη νόσο, αυξάνει σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και βαρειάς υπέρτασης. Μπορεί δε, περιστασιακά, να παρατηρηθεί και συμπτωματική αύξηση του σωματοτρόφου μακροαδενώματος.

Στις περιπτώσεις καλού ελέγχου της νόσου που διαπιστώνεται κύηση, πρέπει να γίνεται διακοπή των φαρμάκων που καταστέλλουν την παραγωγή GH (π.χ. των αναλόγων της σωματοστατίνης και της βρωμοκρυπτίνης). Εάν η κύηση εξελίσσεται ομαλά, δεν χρειάζεται συχνός προσδιορισμός της GH και του IGF-1. Μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης γίνεται, μετά τον 4^ο μήνα της κύησης, μόνο όταν αναφέρονται διαταραχές της όρασης και κεφαλαλγίες. Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα, ασχέτως αν πρόκειται περί μικρο- ή μακρο-αδενώματος, η MRI υπόφυσης γίνεται αμέσως μετά τον τοκετό. Επί μακροαδενωμάτων, κάθε έξι εβδομάδες πρέπει να ελέγχονται τα οπτικά πεδία. Πολύ σπάνια μπορεί να καταστεί αναγκαία η επείγουσα διασφηνοειδική εκτομή του αδενώματος^{22,23}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Melmed S, Kleinberg D. Pituitary Masses and Tumors. Williams Textbook of Endocrinology. Shlomo Melmed, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg HM. 12th edition, Elsevier-Saunders, Philadelphia 2011, 262-76.
2. Kaldrimidis P, Gogou L. Acromegaly. Pub. Antonopoulou Ch.F., Athens 2011.
3. Melmed S, Jameson JL. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. Harrison's Endocrinology, 2nd edition, Mc Graw Hill Medical, New York 2010, 38-41.
4. Guillemin R. Acromegaly, Day One and Now, 120 Years Later. Neuroendocrinology 2006;83:136-8.
5. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006;355:2558-73.
6. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Acromegaly. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol 2009;23:555-74.
7. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2009;119: 3189-202.
8. Ayuk J, Sheppard M. Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J 2006;82:24-30.
9. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for Acromegaly management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1509-17.
10. Osamura YR, Egashira N, Kajiya H, et al. Pathology, pathogenesis and therapy of Growth Hormone-producing pituitary adenomas: Technical advances in histochemistry and their contribution. Acta Histochem Cytochem 2009; 42:95-104.
11. Lopes SBM. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. Neurosurg Focus 2010;29:1-7.
12. Melmed S. Update in Pituitary Disease. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:331-8.
13. Chahal SH, Stals K, Unterlander M, et al. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. N Engl J Med 2011;1:43-50.
14. Astruc B, Marbach B, Bouterfa H, et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. J Clin Pharmacol 2005;45:836-44.
15. Reid JT, Post DK, Bruce NJ, Kanibir NM, Reyes-Vidal MC, Freda UP. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. Clin Endocrinol 2010;72:203-8.
16. Giustina A, Chanson P, Bronstein DM, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3141-8.
17. Del Porto AL, Liubinas VS, Kaye HA. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. J Clin Neurosci 2011;18:181-90.
18. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using the current criteria of biochemical cure. Eur J Endocrinol 2005;152:379-87.
19. Freda P, Katznelson L, van der Lely A, et al. Long acting somatostatin analogue therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4465-73.
20. Trainer P. ACROSTUDY: the first five years. Eur J Endocrinol 2009;161:S19-24.
21. Mazzioti G, Floriani A, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: A meta-analysis of acromegaly studies. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1500-8.
22. Herman-Bonert V, Seliverstov V, Melmed S. Pregnancy in Acromegaly: Successful Therapeutic Outcome. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:727-31.
23. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: A retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4680-7.