



Acromegalia

Rosa Ruiz Betanzos,* Edgar Gerardo Durán Pérez,** Sara Apolonia Arellano Montaño,*** Valentín Sánchez Pedraza,**** Óscar Tarciso Moreno Loza,¹ Francisca del Carmen Mendoza Hernández²

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad crónica multisistémica causada por hipersecreción de hormona de crecimiento. La causa en más de 95% de los casos es adenoma hipofisario, con algunos casos raros de producción neoplásica ectópica de hormona del crecimiento u hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH).¹ Es un padecimiento raro, con prevalencia de 53-69 casos por millón e incidencia de tres a cuatro nuevos casos por millón por año.² La mortalidad es aproximadamente dos veces mayor que en la población general; se relaciona con reducción en la esperanza de vida de diez años.^{3,4} Las causas de muerte son predominantemente por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y respiratorias. Algunos síntomas y signos son graduales e inespecíficos, que retrasan el diagnóstico aproximadamente de ocho a diez años.⁴ Este retraso se refleja en el tamaño del tumor al momento del diagnóstico, casi todos son macroadenomas (70%). El diagnóstico se realiza con cuantificación elevada del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) según la edad y género y se corrobora con un nadir de hormona del crecimiento mayor de 1 ng/mL a las dos horas de la ingestión de 75 g de glucosa.⁵ Se prefiere el tratamiento quirúrgico para la mayoría de los pacientes. Las concentraciones séricas de hormona del crecimiento se controlan una hora después de haber resecado completamente el adenoma, la cirugía transesfenoidal es la preferida y en manos expertas cura a la mayoría de los pacientes con microadenomas circunscritos (80%)⁶ y concentraciones de hormona del crecimiento menores de 40 ng/mL. El seguimiento es continuo con determinación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, hormona del crecimiento suprimida y resonancia magnética.^{1,7}

Palabras clave: acromegalia, hormona de crecimiento, IGF-1.

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic, multisystemic disease caused by chronic growth hormone (GH) hypersecretion. Over 95% of acromegaly is caused by a adenoma in the pituitary, with only rare cases of ectopic neoplasms producing growth hormone or growth hormone releasing hormone (GHRH). The condition is rare, with prevalence rates reported at 53-69 cases per million, and incidence of three to four new cases per million per year. Mortality rates are approximately two times higher than in general population, relating to an average reduction in life expectancy of around ten years. The excess deaths are due predominantly to cardiovascular, cerebrovascular and respiratory diseases. The gradual onset and non-specific nature of many of the clinical signs and symptoms of acromegaly, the delay to diagnosis averages eight to ten years from the onset of symptoms. This delay in diagnosis is reflected in the size of the pituitary tumors that are a macroadenoma (>1 cm) at the time of diagnosis in at least 70% of patients. The diagnosis is performed with high raised quantify according to age and gender of insulin like growth factor (IGF-1) and corroborates with nadir growth hormone serum levels should be above 1 ng/mL, in the two hours after 75g oral glucose. Surgery currently is the preferred approach for treating most patients. Serum growth hormone levels are controlled within an hour after complete removal of the growth hormone-secreting adenoma. Transsphenoidal microsurgical adenectomy approach is used most commonly and, in the hands of seasoned neurosurgeons, cures most patients who are harboring a well-circumscribed microadenoma. The follow-up is continuous with determination of insulin like growth factor (IGF-1), levels of suppressed growth hormone and magnetic resonance imaging of the hypophysis.

Key words: acromegaly, growth hormone, IGF1.

* Médica internista, residente de segundo año del curso de endocrinología y nutrición.

** Médico internista, residente de segundo año del curso de endocrinología y nutrición.

*** Médica internista y endocrinóloga, jefa del servicio de endocrinología, profesora titular del curso de postgrado de endocrinología y nutrición.

**** Médico endocrinólogo.

¹ Residente de segundo año del curso de endocrinología y nutrición.

² Médica internista, residente de primer año del curso de endocrinología y nutrición.

Servicio de endocrinología del Hospital General de México. Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dra. Rosa Ruiz Betanzos. Calle Alfredo R Placencia M:20 L:12, colonia Filiberto Gómez, Municipio: Chimalhuacan 563330 Estado de México.

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: octubre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ruiz BR, Durán PEG, Arellano MSA, Sánchez PV, Moreno LOT, Mendoza HFC. Acromegalia. Med Int Mex 2009;25(6):468-480.

La versión completa de este artículo también está disponible en www.nietoeditores.com.mx

La acromegalia se da por hipersecreción de hormona de crecimiento, ésta se sintetiza en el somatotropo localizado predominantemente en las porciones laterales de la adenohipófisis, representa normalmente de 35 a 45% de las células hipofisarias y los genes encargados de la síntesis de esta hormona se localizan en el cromosoma 17q22-24.8. La molécula de hormona del crecimiento es una hormona polipeptídica formada por una cadena de 191 aminoácidos, circula en forma de 20 y 22 Kd; el péptido de 22 Kd es el principal componente fisiológico de la hormona del crecimiento y representa 75% de la secreción de hormona del crecimiento hipofisaria.⁹ La síntesis y liberación de hormona del crecimiento está bajo el control de diversas hormonas, como la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), somatostatina, grelina, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), hormonas tiroideas y glucocorticoides. Durante el primer episodio de ondas lentas se producen los principales pulsos de secreción de hormona del crecimiento, que representan 70% de la secreción diaria.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad se caracteriza por crecimiento somático exagerado debido a hipersecreción de hormona del crecimiento y de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1;¹ la incidencia estimada es de tres a cuatro casos por millón de habitantes por año^{2,3} y la prevalencia es aproximadamente de 69 casos por millón de habitantes; la edad de manifestación se estima alrededor de los 45 años y no hay predilección por género.¹¹ En México no existen informes oficiales acerca de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. La causa más común de acromegalia es por adenoma hipofisario, responsable de 95% de los casos, casi todos (60-70%) por macroadenomas. Estas células monoclonales por lo regular sólo secretan hormona del crecimiento, pero alrededor de 25 a 30% secretan además prolactina; muy raramente hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona folículo estimulante (FSH) u hormona luteinizante (LH); los carcinomas son extremadamente raros, sólo se han reportado veinte casos.¹²

Otros raros casos de hipersecreción extrahipofisaria de hormona del crecimiento son los tumores de los islotes pancreáticos. Además de hipersecreción de hormona del crecimiento, la causa de la acromegalia puede ser hipersecreción de hormona liberadora de hormona del crecimiento

(GHRH), ya sea en el hipotálamo o por tumores neuroendocrinos; es decir, secreción ectópica.¹²

La acromegalia se asocia con reducción de la expectativa de vida, con una tasa de mortalidad de dos a tres veces mayor que la población general, y ésta se debe principalmente a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias,⁴ las cuales se reducen al disminuir las concentraciones de hormona del crecimiento y de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 con el tratamiento.¹¹

El retraso en el diagnóstico, casi siempre de cuatro a diez años, contribuye a mayor morbilidad y mortalidad. En un reciente metanálisis de 16 estudios evaluados, el índice de mortalidad fue de 1.72 con intervalo de confianza de 95% (1.62-1.83);¹⁴ este hallazgo se asoció con el tratamiento óptimo empleado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico es sutil y aparece insidiosamente; es frecuente que los pacientes atribuyan síntomas como fatiga, artralgias y el acrocrecimiento al envejecimiento, lo que provoca retraso en el diagnóstico; los cambios en la apariencia derivan del crecimiento esquelético y tejidos blandos y aparecen en estadios tempranos de la enfermedad.

Enseguida se describen los datos clínicos en los diferentes tejidos:

Cambios faciales

Incluyen crecimiento de labios, nariz, región frontal, diastema, mala oclusión, crecimiento de la lengua, crecimiento mandibular y prognatismo.¹⁵

Afección articular

La artropatía de grandes articulaciones es un síntoma común de esta enfermedad, ocurre en aproximadamente 70% de estos pacientes y es resultado de fibrosis periarticular y cartilaginosa que les causa dolor, tumefacción articular, hipomovilidad, engrosamiento del cartílago y disminución de los espacios articulares, osteofitos, rigidez articular y deformidad. El esqueleto axial también se ve afectado en 60% de los pacientes, con ensanchamiento del espacio discal, formación de osteofitos, xifosis cervical o rectificación lumbar por aumento en la longitud anteroposterior de las vertebrae e hiperostosis idiopática difusa en 20% de los pacientes con enfermedad activa.¹⁴

Piel

Se afecta por acumulación de glicosaminoglicanos. Existe hipersecreción de las glándulas sebáceas y sudoríparas, además de hipertrichosis e hiperpigmentación.¹⁷

Vía respiratoria

Apnea obstructiva por macroglosia, prognatismo, hipertrofia del cartilago mucoso-laríngeo y xifoescoliosis; los pulmones muestran capacidad de difusión normal con incremento de la distensibilidad y del número y tamaño de los alvéolos. Existe también voz ronca relacionada con hipertrofia de la laringe y crecimiento de los senos paranasales.¹⁸

Diabetes mellitus y acromegalia

Existe alteración en el metabolismo de los carbohidratos en 50% y 25% de los pacientes padece acromegalia; en la población mexicana esto no es diferente, a pesar de la alta prevalencia de diabetes.⁷ Las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en los pacientes con acromegalia y diabetes mellitus se encuentran disminuidas en 40-50% en relación con la población con acromegalia no diabética;¹⁹ el incremento en la secreción de hormona del crecimiento se relaciona directamente con intolerancia a la glucosa en algunos estudios, lo que induce resistencia a la insulina²⁰ que disminuye al inhibir la secreción de hormona del crecimiento y se resuelve en aproximadamente dos tercios de los pacientes que cumplen con criterios de curación.

Efectos de la hormona del crecimiento en el metabolismo de los carbohidratos en el ayuno

La secreción endógena de hormona del crecimiento en sujetos sanos se estimula durante el ayuno (debido a que durante el ayuno disminuyen las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo -1 por tener este efecto hipoglucemiante) y se acompaña de bajas concentraciones de insulina; concomitantemente, el sustrato metabólico es dado por la oxidación de los lípidos. Después que se agota la reserva de glucógeno se obtiene glucosa a partir de las proteínas (gluconeogénesis).²¹ En un periodo de ayuno de 72 horas la hormona del crecimiento es decisiva para la liberación y oxidación de los ácidos grasos libres (Figura 1) y para reducir la sensibilidad a la insulina y disminuir la captación de glucosa por el músculo.²²

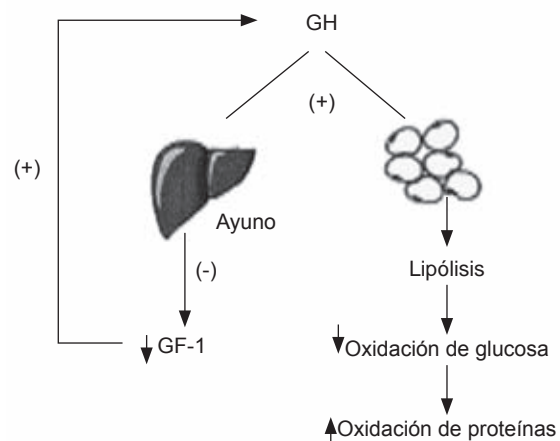


Figura 1. Efectos de la hormona del crecimiento en el ayuno. Durante un periodo de ayuno disminuye la concentración de IGF1 y estimula la liberación de GH, la cual aumenta la lipólisis y la degradación de proteínas. Por tanto, la gluconeogénesis aumenta al disminuir la oxidación de la glucosa.²¹

Los ácidos grasos libres liberados por la hormona del crecimiento inhiben la asociación del sustrato de receptor de insulina tipo 1 a fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), que es responsable de la translocación del GLUT 4 hacia la superficie de la célula, mecanismo responsable de la resistencia a la insulina inducida por la hormona del crecimiento.²¹(Figura 2)

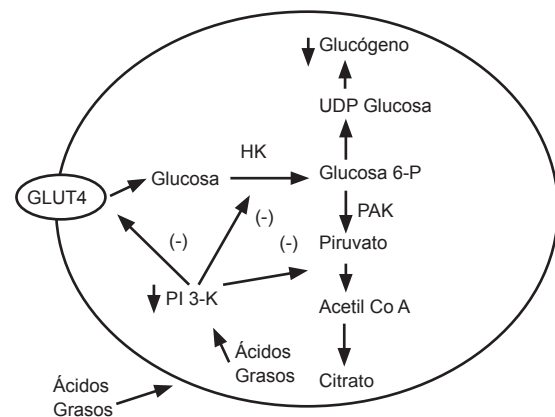


Figura 2. Mecanismo de resistencia a la insulina inducida por la hormona del crecimiento. Los ácidos grasos inhiben la asociación del sustrato de receptor de insulina tipo 1 a la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), con lo que inhibe el transporte de glucosa a través de GLUT 4 así como las enzimas implicadas en la degradación de la glucosa, lo cual favorece la resistencia a la insulina. HK: hexocinasa, PFK: fosfoenolpiruvato carboxicinas.²¹

Desde el punto de vista fisiológico, durante el ayuno, este efecto insulino-antagónico de hormona del crecimiento constituye una importante y favorable adaptación para impedir la demanda de la gluconeogénesis.²²

En los pacientes con acromegalia las concentraciones de hormona del crecimiento se elevan también en el periodo posprandial, lo que explica la resistencia insulínica en el hígado, tejido adiposo y músculo, con incremento en la producción endógena de glucosa, disminución de la captación por el músculo y aumento de glucosa sérica.²⁰

Además de la baja actividad de la PI3K, Muggeo y colaboradores encontraron decremento en la concentración de receptores de insulina y menor afinidad de unión a la insulina en los monocitos. Pav y colaboradores encontraron en eritrocitos alta afinidad, pero baja concentración de receptores de insulina en pacientes con acromegalia.²⁰ Se requiere mayor evidencia al respecto.

La cetoacidosis diabética raramente se encuentra en pacientes con acromegalia. Kreze y colaboradores estudiaron diez posibles factores de riesgo para desencadenar cetoacidosis diabética: edad mayor a cuarenta años, duración de la enfermedad superior a seis años, antecedentes familiares de diabetes, obesidad, hipertensión, sexo femenino con hirsutismo, hormona del crecimiento mayor a 2.5 mcg/L, hiperprolactinemia y macroadenoma pituitario,²³ pero encontraron mayor correlación con hipertensión e historia familiar de cetoacidosis diabética.

Hipertensión y acromegalia

La prevalencia de hipertensión en pacientes con acromegalia se estima en 35% pero se han reportado desde 18-60%; estas discrepancias se deben a la heterogeneidad demográfica y características clínicas de la población estudiada.²⁴ Existe una relación directa entre la presión arterial y las concentraciones de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 o ambos; sin embargo, esto no ha sido consistentemente demostrado.^{11,24} Existe además pérdida de la variación circadiana de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en estos pacientes.

El mecanismo responsable del incremento de la presión arterial incluye expansión del volumen plasmático de 10-40%,²⁵ por aumento de la reabsorción de sodio mediado por activación directa de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en los canales de sodio en el túbulo contorneado distal,^{24,25} además de disfunción endotelial.²⁶

La resistencia a la insulina y la apnea obstructiva del sueño son factores también involucrados en la hipertensión.¹²

Se ha demostrado que la hormona del crecimiento en pacientes con acromegalia induce, a nivel adrenal, el genotipo CYP11B2-344C con mayor riesgo de hipertensión, observándose un incremento de cuatro veces comparado con otros genotipos, lo que de esta forma demuestra el papel del sistema renina angiotensina en la patogénesis de la hipertensión en la acromegalia;²⁴ sin embargo, se requiere mayor evidencia al respecto ya que también se ha reportado que el sistema renina angiotensina y el sistema adrenérgico no están involucrados.¹²

En conclusión, la hipertensión arterial en pacientes con acromegalia es multifactorial; la meta del tratamiento antihipertensivo es la misma que en pacientes sin acromegalia (120/80 mmHg).⁷

Cardiaco

La manifestación cardíaca más común es por hipertrofia biventricular, que se desarrolla tempranamente independiente de la hipertensión; cerca de 90% de los pacientes con larga evolución y 20% de los pacientes jóvenes llegan a tener cardiopatía hipertrófica, la frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva se reporta en 1-10%.

Muscular

Entre las manifestaciones musculares se observan parestias, neuropatía periférica simétrica sensitiva y motora, miopatía proximal, mialgias, síndrome del túnel del carpo con compresión del nervio mediano por edema, crecimiento tendinoso y de ligamentos.^{1,27}

Óseo

La hormona del crecimiento estimula la actividad de la enzima 1 alfa hidroxilasa incrementando las concentraciones de 1,25 hidroxivitamina D con mayor absorción de calcio intestinal, pero también puede haber osteoporosis por insuficiencia gonadal secundaria.¹

Cáncer

La hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 tienen efecto mitogénico y antiapoptótico;^{28,29} sin embargo, no aumenta el riesgo de cáncer en pacientes con acromegalia.

Se han reportado pólipos adenomatosos o hiperplásicos en el colon en 45% de los pacientes con acromegalia en

doce estudios prospectivos, al igual que en la población general. La recurrencia de pólipos adenomatosos pero no hiperplásicos se correlaciona con concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.³⁰

En otra revisión se encontraron pólipos adenomatosos en 2.5% de 678 pacientes con acromegalia.³¹

Otro estudio que incluyó 1,362 pacientes con acromegalia la mortalidad por cáncer de colon fue más alta que en la población general y se correlacionó con concentraciones de hormona del crecimiento.³² En este estudio la incidencia de pólipos no fue mayor. Hace poco se demostró un incremento de 1.8 veces en el riesgo de mortalidad por cáncer de cualquier tipo en estos pacientes; por cáncer de colon un incremento de 4.6 veces y 2.9 veces el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en pacientes con enfermedad activa demostrada por hormona del crecimiento mayor de 10 ng/mL; sin embargo, no hubo relación significativa entre la duración de la enfermedad y el riesgo de mortalidad.³³ Aún existe controversia si la acromegalia aumenta o no el riesgo de cáncer.

Tres o más acrocordones en la piel pueden ser un buen marcador para realizar tamizaje con colonoscopia en pacientes mayores de 50 años con más de diez años de enfermedad activa.³⁰

Se aconseja realizar colonoscopia basal cada tres a cinco años, dependiendo de la existencia o no de factores de riesgo.

Otras manifestaciones

Se han documentado exoftalmos y glaucoma de ángulo abierto por tejido hipertrófico alrededor del canal de Schlemm que obstruye la filtración del humor acuoso.¹

Hiperprolactinemia con o sin galactorrea se observa en 30% de pacientes, ya sea por compresión o por secreción mixta del adenoma.

Alrededor de 30% de los pacientes con acromegalia presentan amenorrea y disfunción eréctil secundaria a hipogonadismo hipogonadotrópico por compresión hipofisaria o por hiperprolactinemia, así como efecto antagónico propio de la hormona del crecimiento.

También puede haber panhipopituitarismo, por lo que en el seguimiento debe evaluarse la función hipofisaria completa.

Marcadores bioquímicos

La evaluación bioquímica inicial incluye estudios básicos y de gabinete (Cuadro 1). La secreción de hormona del

crecimiento es pulsátil y por lo tanto las mediciones aleatorias no son adecuadas para realizar el diagnóstico.³⁴ La medición de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, previa extracción de sus proteínas de unión, es el mejor estudio de escrutinio ya que refleja la producción de 24 horas, varían de acuerdo con la edad y género y se requiere estandarizar en cada laboratorio los niveles normales. Existen condiciones que deben tenerse en cuenta, como anorexia nerviosa, desnutrición, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia renal o hepática, que disminuyen los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

Cuadro 1. Evaluación inicial de pacientes con acromegalia.⁷

	<i>Laboratorio</i>		<i>Gabinete</i>
Obligatorio	Glucosa Urea Creatinina Ácido úrico Colesterol Calcio y fósforo Sericos y urinarios Albuminuria	TSH Cortisol matutino LH FSH Prolactina Testosterona	ECG Rx de tórax Ecocardiograma Colonoscopia basal
Pacientes seleccionados	Transaminasas (uso de Pegvisomant)		USG vesicular y de vías biliares (uso de Octreotide)

Una determinación elevada debe repetirse dos o tres semanas después ya que pueden variar hasta en 30%.³⁵⁻³⁷ Además de la determinación elevada de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, es necesario determinar niveles de hormona del crecimiento suprimidas con carga de glucosa como prueba confirmatoria.¹² Se denomina hormona del crecimiento suprimida a la cifra de hormona del crecimiento sérica reportada a las dos horas de que el paciente en ayuno haya ingerido 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua en un periodo de 5 minutos; en esta prueba dinámica se realiza determinación basal de glucosa y posterior a la ingesta de glucosa se determina la hormona de crecimiento sérica a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Cuando la glucosa basal en ayuno es mayor a 140 mg/dL no debe administrarse carga de glucosa ya que se espera supresión de hormona del crecimiento con estas cifras de glucosa.⁶

Las concentraciones de hormona del crecimiento suprimida establecidas como diagnóstico son controversiales; se acepta como criterio para diagnóstico de acromegalia un nivel de hormona del crecimiento suprimida de $1 \mu\text{g/L}$ o mayor (usando radioinmunoensayo policlonal) o $0.4 \mu\text{g/L}$ o mayor (utilizando ensayos inmuno métricos sensibles).⁵ En el consenso mexicano publicado en el 2007 se considera $0.5 \mu\text{g/L}$ o mayor como diagnóstico.

TRATAMIENTO

Se establecen como objetivos:^{7,14,38}

1. Resolver los efectos compresivos del tumor.
2. Resolver las manifestaciones clínicas.
3. Normalidad bioquímica.
4. Preservar la función normal hipofisaria.
5. Igualar la tasa de mortalidad con la población general.

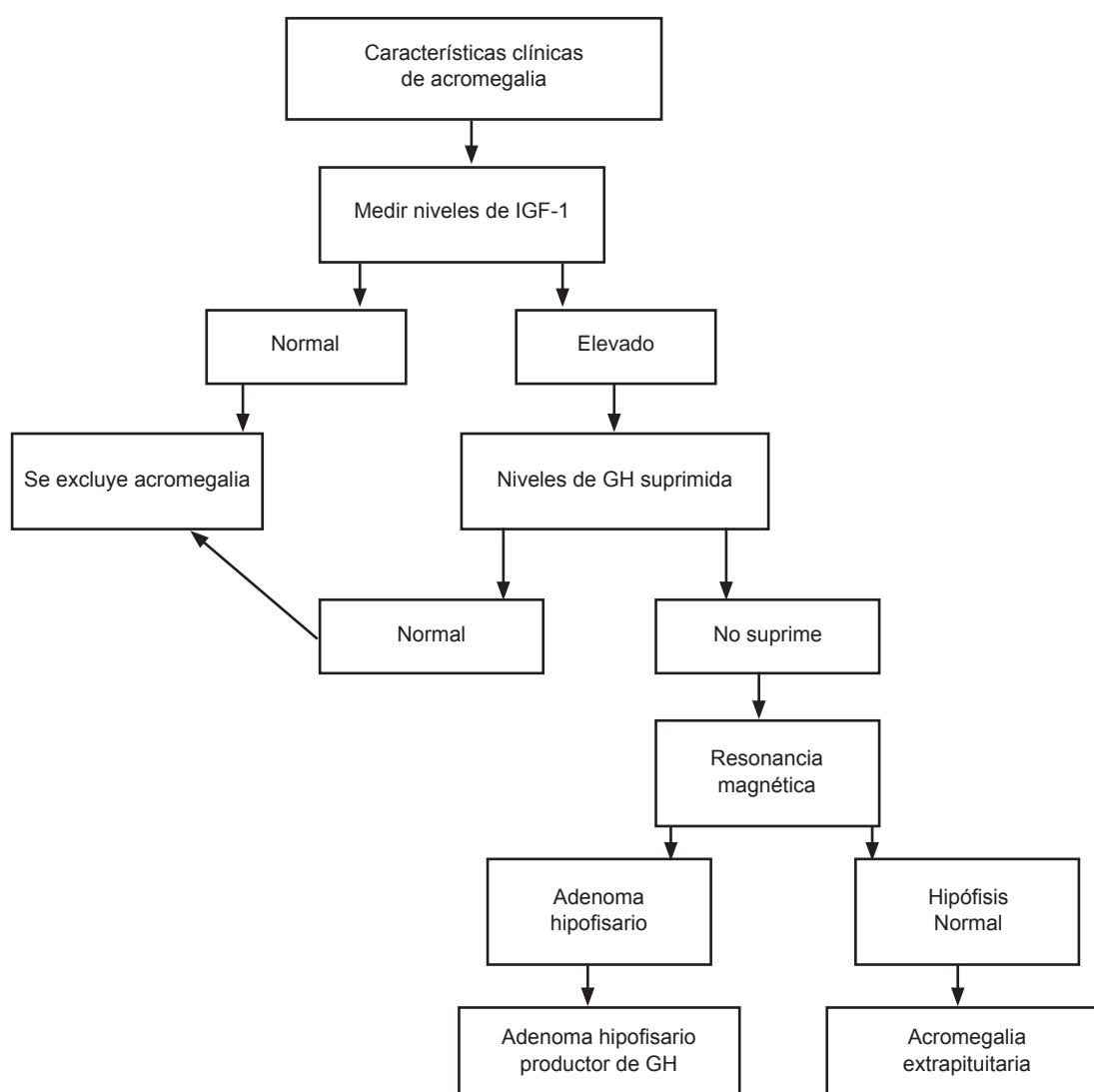


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de acromegalia

Tratamiento quirúrgico

Es considerado el tratamiento de elección¹⁴, los niveles de hormona del crecimiento son controlados una hora después de haber removido el adenoma. La cirugía transesfenoidal mínimamente invasiva es la más usada en microadenomas, el abordaje transcraneal se utiliza en tumores grandes e invasores con fines descompresivos y en pacientes con evidencia de un piso selar muy estrecho, en manos expertas (definido como realización de cincuenta cirugías anualmente de manera activa¹⁴) la mayoría de los pacientes (70-80%) que tienen microadenoma³⁸ y concentraciones séricas de hormona del crecimiento menores a 40 ng/mL¹⁹ tienen criterios de curación en y 50% de los pacientes con macroadenomas.³⁹ La mortalidad posquirúrgica es rara; en el abordaje transcraneal se ha reportado hasta 6%.⁴⁰

La mayoría de las complicaciones son transitorias; la más frecuente es diabetes insípida transitoria en 20%, diabetes insípida permanente, rinorraquia, hemorragia y meningitis se desarrollan en menos de 5% correlacionándose con el tamaño e invasión del tumor.^{38,41} Se observa hipopituitarismo en 5-10% de pacientes operados, se ha reportado también parálisis oculomotora, deterioro de la visión, lesión de la arteria carótida y epistaxis en menos de 1%.¹⁴ Se estima que la tasa de recurrencia es de alrededor de 12 % a diez años y la reintervención quirúrgica sólo tiene una probabilidad de éxito de 30%.⁴²

En microadenomas algunos autores han sugerido que el tratamiento previo con análogos de somatostatina reduce los días de estancia hospitalaria; si bien no está contraindicado, no existe suficiente evidencia para recomendarlo de rutina.¹⁴

Tratamiento farmacológico

Existen tres tipos de fármacos: Agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina y antagonistas del receptor de hormona del crecimiento. En mujeres embarazadas se aconseja suspender la terapia farmacológica.¹⁴

Antagonistas dopaminérgicos: la bromocriptina y la cabergolina se han usado como tratamiento adjunto. La bromocriptina suprime los niveles de hormona del crecimiento a menos de 5 ng/mL en menos de 15% de los pacientes a dosis de 20 mg/día.⁴³ La cabergolina es un agonista dopaminérgico de larga acción, se reporta disminución de niveles de hormona del crecimiento a menos de 2 ng/mL en 30% de los pacientes,^{44,45} con efectos adversos como molestia abdominal, náusea, vómitos transitorios,

congestión nasal, mareo, hipotensión postural, cefalea y trastornos de humor; recientes estudios han demostrado incremento en la incidencia de enfermedad valvular cardíaca con altas dosis de cabergolina.^{5,46} Anteriormente se pensaba que en pacientes con tumores co-secretores de hormona del crecimiento y prolactina tenían mejores probabilidades de responder a la cabergolina; en la actualidad se sabe que la respuesta a estos fármacos no tiene relación con los niveles de prolactina.⁴⁷

Análogos de somatostatina: la somatostatina es un péptido sintetizado en varios tejidos que existe en dos formas: la de 14 y 28 aminoácidos, con afinidad para las cinco isoformas de receptores somatostatinérgicos (SSTR 1-5).

Son los fármacos de primera línea usados por más de doce años en pacientes con acromegalia.

El octreótido y el lanreótido se unen al SSTR 2 y 5, siendo la afinidad para el subtipo 2 diez veces mayor que para el subtipo 5.⁴⁸ El SSTR 2 se expresa en 92% y SSTR 5 en 86% de los tumores secretores de hormona del crecimiento. Estas variaciones en la expresión de SSTR pueden explicar las tasas de respuesta variables vistas en la práctica clínica. El octreótido también tiene afinidad para SSTR 3 con vida media de dos a tres horas, se administra por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV), la dosis de inicio es de 100-250 µg tres veces al día; como máximo, 1500 µg/día. Es 45, veinte y dos veces más potente que la somatostatina-14 en la inhibición de la secreción de hormona del crecimiento, insulina y glucagón, respectivamente.⁴⁹ El octreótido LAR de depósito tiene vida media larga; es una preparación que consiste en la unión del análogo a microesferas de un polímero biodegradable, es administrado cada cuatro semanas vía intramuscular (IM) con dosis inicial de 20 mg mensualmente e incrementando hasta 40 mg, dependiendo de la respuesta clínica y bioquímica evaluada con niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y hormona del crecimiento suprimida. El lanreótido contiene 30 o 60 mg de lanreótido incorporado a un polímero biodegradable de microesferas, se administra en inyección intramuscular cada 7-14 días. El lanreótido autogel es una preparación de depósito de administración subcutánea cada 28 días.⁵⁰ El octreótido LAR suprime los niveles de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en 65% y 63%, respectivamente.⁵¹⁻⁵³ El lanreótido 30 mg cada 7-14 días suprime la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en 55 % y 54%,

respectivamente. El lanreótido autogel 60 mg cada 28 días reduce la hormona del crecimiento menor a 2.5 µg/L en 76% de los pacientes.⁵⁴

Aproximadamente 65-70%¹⁴ de los pacientes que reciben análogos de somatostatina presentan niveles de hormona del crecimiento menores a 2.5 ng/mL o normalizan el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Puede obtenerse el máximo beneficio con diez años de tratamiento.¹⁴

El tamaño del tumor se reduce 20% en 70% de los pacientes tratados con octreótido LAR, en 50% de los pacientes que reciben lanreótido 60 mg y en 25% de los que son tratados con lanreótido 30mg.⁵⁵

El octreótido LAR y el lanreótido reducen la hipertrofia ventricular mejorando la disfunción diastólica, la apnea obstructiva del sueño y el perfil lipídico, mejoran además los síntomas como cefalea, fatiga, síndrome de túnel del carpo y reducción de los tejidos blandos.⁵⁶

Los efectos secundarios de los análogos de somatostatina son: molestia abdominal, flatulencia, diarrea o constipación, náusea, anomalías en el tracto biliar que incluyen sedimento, microlitiasis y dilatación reportados en 50% de pacientes y se desarrollan durante los primeros dos años de tratamiento. La colelitiasis asintomática se reporta en 20-40% de los pacientes y aproximadamente 1% de estos pacientes requiere colecistectomía. Se observa además irritación en el sitio de inyección, leve y dependiente de la dosis. Se ha descrito bradicardia sinusal en 25% y alteraciones en la conducción en 10% de los pacientes tratados con octreótido subcutáneo. Se describe metabolismo anormal de la glucosa con el uso de análogos de somatostatina por activación de los receptores SST 2 y 5 a nivel de las células beta de los islotes pancreáticos, inhibiendo la secreción de insulina, glucagón y hormonas intestinales y produciendo hiperglucemia (7-15%) y raramente hipoglucemia (2%), más con octreótido LAR que subcutáneo.⁵⁶

El octreótido altera la absorción de antihiperglucemiantes orales, beta bloqueador, bloqueador de los canales de calcio y principalmente drogas metabolizadas por enzimas hepáticas CYP 3A4, como quinidina y warfarina; debe evitarse también en pacientes que reciben fármacos que prolongan el intervalo QT, como cisaprida.⁵⁷

Se ha observado con poca frecuencia bradicardia, hipotiroidismo, déficit de vitamina 12 y alopecia.⁴⁸

Se acepta que las indicaciones para tratamiento primario con análogos de somatostatina son:⁵⁸

1. Macroadenoma invasor con muy poco componente intraselar.
2. Contraindicaciones cardiopulmonares para anestesia general.
3. Ausencia de un cirujano con experiencia.
4. Preferencia del paciente.

También puede utilizarse en combinación con el tratamiento quirúrgico en caso de resección incompleta y persistencia de secreción excesiva de hormona del crecimiento de seis a doce semanas después del tratamiento quirúrgico⁴⁸ o mientras se espera la máxima respuesta de la radioterapia.¹⁴

Pasireotide (SOM 230): es un análogo de somatostatina con alta afinidad a los receptores de somatostatina 1, 2, 3 y 5; es cuarenta veces más afín a las isoformas de receptores somatostatinérgicos que el octreótido.

En humanos ya se ha demostrado la efectividad del pasireotide en el control de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 como tratamiento inicial o en casos de persistencia o recurrencia de la enfermedad y que además induce reducción del tamaño tumoral.^{48,59}

Resultados preliminares en fase II demostraron supresión de hormona del crecimiento o normalización de el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en 64% en algún punto durante doce semanas de tratamiento, 42% de los pacientes mostraron reducción del tumor mayor a 20%. Se documentó hiperglucemia en 60% de los pacientes. Aún no está aprobado por la Food and Drug Administration; se requiere mayor evidencia para el uso de este fármaco.⁴⁸

Antagonistas receptores de hormona del crecimiento: el pegvisomant es un mutante de hormona del crecimiento e interfiere con la señalización del receptor de hormona del crecimiento e inhibe consecuentemente la generación de el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. El pegvisomant se une con gran afinidad al sitio 1 del receptor de hormona del crecimiento pero no se une al sitio 2 la segunda subunidad dimérica del receptor de hormona del crecimiento con falla en la señalización.^{60,61} El pegvisomant es más potente que los análogos de somatostatina en la inhibición de los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, una dosis diaria de 20 mg normaliza el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en 97% de los pacientes. También incrementa la sensibilidad a la insulina con reducción de insulina sérica y reducción de niveles de glucosa en ayuno;^{62,63} sin embargo, la hemoglobina

glucosilada no disminuyó en pacientes tratados por 12-18 meses.^{62,64} Los niveles de hormona del crecimiento incrementan en 76% respecto del basal y existe persistencia del crecimiento tumoral; en la mayoría de los casos el volumen del adenoma no cambia.^{62,64} Sin embargo, se ha reportado incremento en 5% de los pacientes tratados⁴⁸; se recomienda seguimiento con imagen de resonancia magnética cada seis meses en todos los pacientes.⁴¹

Existe elevación de transaminasas y en ocasiones se requiere discontinuar el fármaco; se ha reportado hepatitis activa con elevación de más de tres veces el valor normal de transaminasa en 9% de los pacientes que reciben pegvisomant por más de un año; la biopsia hepática revela hepatitis crónica con inflamación portal incluyendo granulocitosis eosinofílica.^{65,66} Se recomienda evaluar la función hepática mensualmente durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente cada seis meses.⁴¹ Sesenta por ciento de los pacientes que elevan transaminasas resuelven espontáneamente sin discontinuar el fármaco.¹⁴

El pegvisomant debe considerarse para pacientes resistentes a análogos de somatostatina o puede administrarse en conjunto con octreótido. Para el seguimiento únicamente se evalúa el nivel sérico de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.¹⁴

Radioterapia: se reserva como tercera línea de tratamiento; ocasionalmente es de segunda línea pero raramente se usa como primera línea.

Está indicada para pacientes que tienen persistencia o recurrencia tumoral o que son resistentes o intolerantes al tratamiento farmacológico.

La radioterapia externa convencional usualmente se administra por más de cinco a siete semanas en dosis de 1.8 cGy con dosis máxima acumulada de 40 a 50 cGy. En un estudio multicéntrico en 884 pacientes tratados con radioterapia se reportó una disminución gradual de hormona del crecimiento hasta en veinte años, los niveles de hormona del crecimiento fueron menores a 2.5 µg/L en 22% de pacientes después de dos años, 60% a los diez años y 77% a los veinte años; los niveles de el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 disminuyeron paralelamente a la hormona del crecimiento en 63% después de diez años de tratamiento. Diez años después de la radioterapia, 27% desarrolló déficit del tirotropo, 18% FSH-LH y 15% déficit del corticotropo.⁶⁷

La otra modalidad es con radiocirugía estereotáxica, que requiere limitación precisa del tumor mediante imá-

genes computarizadas con lo que minimiza la posibilidad de daño a estructuras adyacentes, principalmente el nervio óptico. El desarrollo de hipopituitarismo en cinco a diez años es de 50% con cualquier tipo de radioterapia.

Se requiere dosis de exposición al quiasma de 8Gy con una distancia entre el tumor y el quiasma menor de 3-5 mm para que éste tenga posibilidad de daño, a diferencia de la radioterapia convencional que puede usarse en tumores que están en contacto con el quiasma óptico.^{68,69}

En la figura 4 señalamos un algoritmo de tratamiento.

SEGUIMIENTO

La mortalidad no tiene cambios significativos si el nivel de hormona del crecimiento basal es mayor a 2.5 ng/mL (medición por radioinmunoanálisis), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 elevado en relación con lo normal para edad y sexo, y si el paciente cursa con hipertensión, diabetes o enfermedad cardíaca.

Las metas de tratamiento para influir en la mortalidad son:

1. Hormona del crecimiento basal menor a 2 ng/mL.
2. IGF-1 normal para edad y género.
3. Control adecuado de comorbilidades.¹⁴

La evaluación bioquímica se realiza a los cuatro o seis meses después de la cirugía.^{1,7}

Sin embargo, se han registrado casos con normalización bioquímica hasta un año después de la cirugía;^{7,70} se considera curado el paciente con factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 ajustado para edad y sexo normales además de hormona del crecimiento suprimida con glucosa a las dos horas menor a 1ng/mL; en cambio, si el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 se encuentra elevada y la hormona del crecimiento no suprime a menos de 1 ng/mL, se considera que el paciente cursa con enfermedad activa; el termino discordante se refiere a pacientes con hormona del crecimiento suprimida menor a 1ng/mL con factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 elevado u hormona del crecimiento suprimida mayor a 1 ng/ml con factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 normal.^{1,7,14,71}

Con ensayo inmunométrico sensible se considera curación cuando el nivel de hormona del crecimiento suprimida es menor a 0.4 ng/mL.¹⁴

Se recomienda realizar estudio de imagen seis meses después de la cirugía y en caso de cura bioquímica y sin

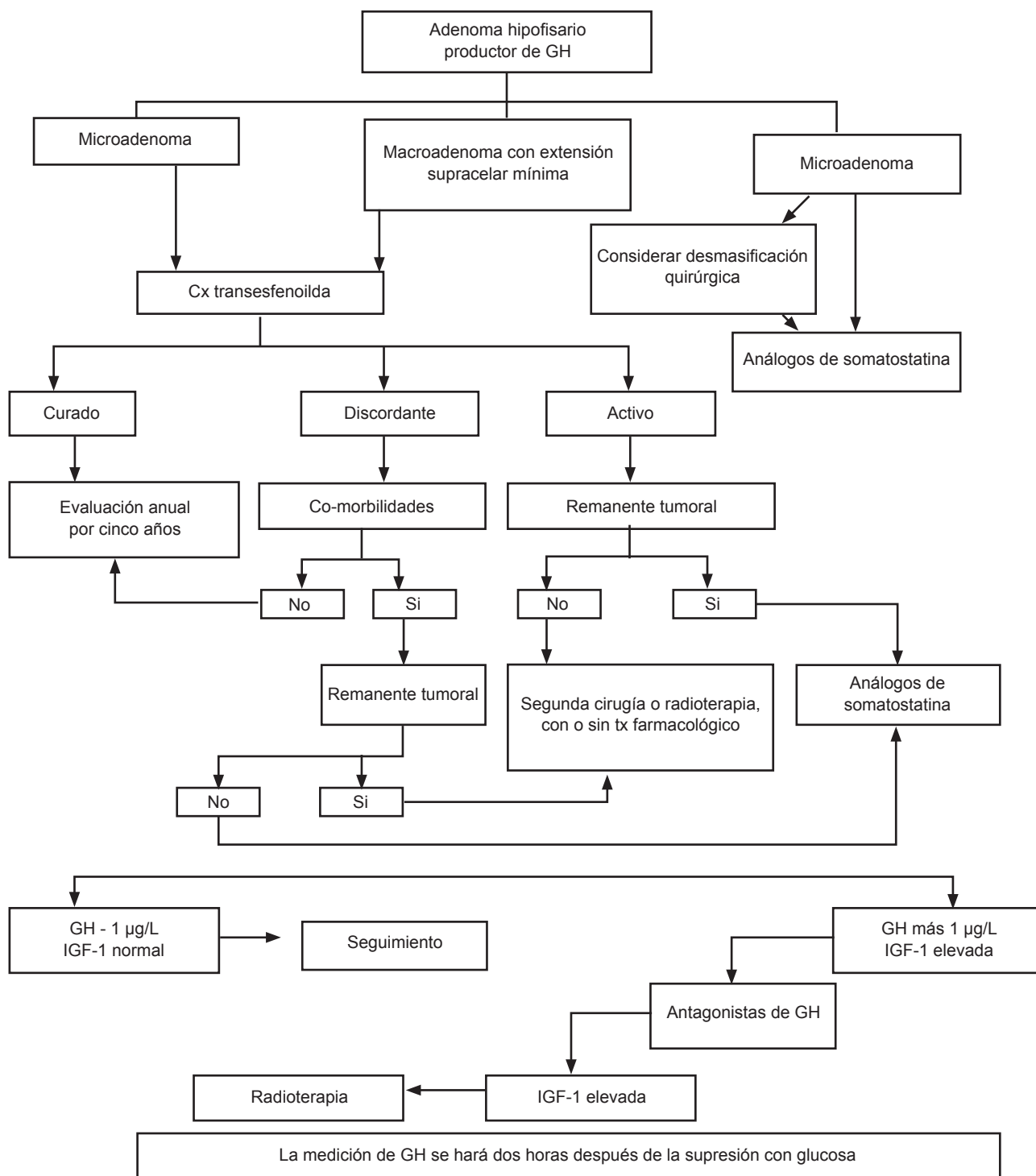


Figura 4. Algoritmo de tratamiento

tratamiento farmacológico se repite cada dos o tres años o ante la evidencia clínica de crecimiento tumoral.^{1,7} Los pacientes que después de la cirugía requieren tratamiento farmacológico se evalúan anualmente o ante la evidencia clínica de crecimiento tumoral; en pacientes que reciben tratamiento con antagonistas del receptor de hormona del crecimiento debe realizarse imagen de resonancia magnética cada seis meses.

En todos los pacientes debe evaluarse la función hipofisaria tres meses después del procedimiento quirúrgico en busca de hipopituitarismo; si no existiera, no son necesarias evaluaciones posteriores; en cambio, si el paciente recibió tratamiento con radioterapia, la evaluación será repetitiva.¹⁴ y en casos especiales se evaluarán además transaminasas, USG de hígado, vías biliares, colonoscopia, etcétera, como se mencionó anteriormente.

CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad multisistémica que afecta cualquier tejido del organismo y que algunos la consideran crónica. El riesgo de mortalidad se reduce si el tratamiento es óptimo y oportuno. Requiere manejo multidisciplinario para su tratamiento; existen tres tipos de terapia: quirúrgica, farmacológica y radioterapia, siendo el tratamiento quirúrgico el de elección y de primera línea, principalmente en microadenomas, ya que ofrece el mayor porcentaje de curación y además representa el manejo de menor costo para la población.

REFERENCIAS

- Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:101-22.
- Dung J, Hyuk S. Acromegaly Associated with Type 2 Diabetes Showing Normal IGF1 Levels Under Poorly Controlled Glycemia. *Endocrine Journal* 2007;54:537-41.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-74.
- John A and Michael C. Sheppard does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:33-9.
- Freda P, Nuruzzaman A, Reyes C, et al. Significance of abnormal nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin like growth factor-levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:495-500.
- Shimon I, Cohen ZR, RamZ, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001;48:1239-43.
- Arellano S, Aguilar P, Mercado M, Vergara A y col. Segundo consenso nacional de acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Endocrinología y nutrición* 2007;15:S7-S16.
- Cooke NE, Ray J, Watson MA, et al. Human growth hormone gene and the highly homologous growth hormone variant gene display different splicing patterns. *J Clin Invest* 1988;82:270-5.
- Baumann G, Mac Cart JG, Amburn K. The molecular nature of circulating growth hormone in normal and acromegalic man: Evidence for a principal and minor monomeric forms. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:946-52.
- Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and somatotrophic axis. *Sleep* 1998;21:553-66.
- Antonio M, Susan M, Ricardo A. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology* 2004;151:439-46.
- Philippe C and Sylvie S. Acromegaly Orphanet. *Journal of Rare Diseases* 2008;3:17-27.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-52.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-17.
- Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;2:597-614.
- Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:598-603.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006;24:256-9.
- García RF, Pino JM, Díez JJ, et al. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:852-7.
- Herlihy OM, Perros P. Elevated serum growth hormone in patient with Type II diabetes: a diagnostic dilemma. *Diabetes metab Res Rev* 2000;16:211-6.
- Yen LC, Chih PW, Chin CL, Tien CC. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Acromegaly. *J Formos Med Assoc* 2007;9:788-91.
- Jens O. Jørgensen, Louise M, Morten K. Effects of Growth Hormone on Glucose and Fat Metabolism in Human Subjects. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:75-87.
- Norrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF. Res* 2005;15:95-122.
- Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Brazil J Med Biol Res* 2001;34:1429-33.
- Mulatero P, Veglio F. CYP11B2_344T/C Gene Polymorphism and Blood Pressure in Patients with Acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5008-12.
- Colao A, Pivonello A, Galdiero M. Medical consequences of acromegaly: What are the effects of biochemical control? *Endocr Metab Disord* 2008;9:21-31.
- Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli JF, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction

- and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol* 2000;53:445-51.
27. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* 2000;133:197-201.
 28. Ogilvy-Stuart AL, Gleeson H. Cancer risk following growth hormone use in childhood: implications for current practice. *Drug Saf* 2004;27:369-82.
 29. Indraneel B, Peter E. Clayton. Growth Hormone Treatment and Cancer Risk. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:247-63.
 30. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem?. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2929-34.
 31. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3218-21.
 32. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
 33. Siobhan L, Shereen E. Acromegaly: Re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9:41-58.
 34. Susan M, Webb MD, Badia X. Quality of Life in Growth Hormone Deficiency and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:221-32.
 35. Peacey SR, Shalet SM. IGF1 measurement In diagnosis and management of acromegaly. *ANN clin Biochem* 2001;38:297-303.
 36. Brooke AM, Droke WM. Serum IGF1 Levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007;10:173-9.
 37. Clemmons DR. IGF1 assays: Current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007;10:121-8.
 38. Edward R. Laws Surgery for acromegaly: Evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 9:67-70.
 39. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, et al. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4072-7.
 40. Guinto G, Lopez B, Cohn F y cols. Macroadenoma de hipofisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cirugía y cirujanos* 2003;71:350-8.
 41. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
 42. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor 1 measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2789-96.
 43. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:518-23.
 44. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-8.
 45. Muratori M, Arosio M, Gambino G, et al. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:537-46.
 46. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
 47. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004;51:209-15.
 48. Camichael JD, Bornet Vs. Acromegaly: Medical therapy: option and uses. *Endocr Metab Disord* 2008;9:71-81.
 49. Frepa p. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-8.
 50. Robert D, Murray and Shlomo M. A Critical Analysis of Clinically Available Somatostatin Analog Formulations for Therapy of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2957-68.
 51. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-7.
 52. Cozzi R, Montini, M Attanasio R et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide Lar: A long –term (Up to nine Years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397-403.
 53. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2007;66: 859-68.
 54. Ambrosio MR, Franceschetti P, Bondanelli M, et al. Efficacy and safety of the new 60-mg formulation of the long-acting somatostatin analog lanreotide in the treatment of acromegaly. *Metabolism* 2002;51:387-93.
 55. Lucas T, Astorga R. Efficacy of lanreotide Autogel administered every 4–8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial. *Clin Endocrinol* 2006;65:320-6.
 56. Toshio K, Keiko U, Muneyoshi T, Rika U and Takumi. Deterioration of Glycemic Control during Octreotide Lar Treatment in an Acromegalic Japanese Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal* 2007;54:329-33.
 57. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120–7.
 58. Sheppard M. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003;58:387-99.
 59. Herbert A. Schmid. Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008;286:69-74.
 60. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
 61. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, et al. Clinical review 166: growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1503-11.
 62. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5684-91.
 63. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006;154:467-77.
 64. Lindberg-Larsen R, Moller N, Schmitz O, et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1724-8.

65. Feenstra J, van Aken MO, de Herder WW, et al. Drug-induced hepatitis in an acromegalic patient during combined treatment with pegvisomant and octreotide long-acting repeatable attributed to the use of pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2006;154:805-6.
66. Biering H, Saller B, Bauditz J, et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol* 2006;154:213-20.
67. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, et al. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1239-45.
68. Jezkova J, Marek J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;6:588-95.
69. Costinetti F, Taieb D, Kuhn JM et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483-8.
70. Espinosa MAI, Sosa E, Cheng S et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol* 2006;64:245-9.
71. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, et al. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol* 2007;67:310-5.