

# ΜΕΤΑΛΛΑΚΡΙΑ

Δο. Φίλιππος Καλδρυμίδης  
Δο. Αίσα Γώγου

Αθήνα 1999

626.47  
KAD

Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
Αρ. Εισ. 60061

# ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

**Δρ. ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΚΑΛΔΡΥΜΙΔΗΣ**  
Παθολόγος - Ενδοκρινολόγος  
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος  
Γ. Π. Α. Ν. Πειραιώς- "ΜΕΤΑΞΑ"

**Δρ. ΛΗΔΑ ΓΩΓΟΥ**  
Πυρηνικός Ιατρός  
Καθηγήτρια ΤΕΙ - Αθηνών

Έργο: Ενίσχυση  
των Ακαδημαϊκών  
N°S 6 7

Καθηγήτρια ΤΕΙ - Αθηνών

ΑΘΗΝΑ 1999

**ISBN 960-86443-0-5**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΟΡΩΝ .....	9
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	11

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ .....	15
Επιλεγμένη βιβλιογραφία .....	19

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ο ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ - ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ .....	21
Ο υποθάλαμος .....	22
Ανατομικά στοιχεία .....	22
Αιμάτωση και νεύρωση .....	23
Η υπόφυση .....	25
Ανατομία .....	25
Αιμάτωση και νεύρωση .....	27
Ιστολογία .....	27
Η λειτουργία του προσθίου λοβού της υποφύσεως .....	30
Επιλεγμένη βιβλιογραφία .....	31

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ .....	33
Δομή, σύνθεση και έκκριση .....	33
Ορμονική ρύθμιση της εκκρίσεως της αυξητικής ορμόνης .....	38
Μεταβολική ρύθμιση της εκκρίσεως της αυξητικής ορμόνης .....	39
Η νευρική ρύθμιση της εκκρίσεως της GH. ....	41
Η δεσμευτική πρωτεΐνη της αυξητικής ορμόνης. ....	41
Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγων - I (IGF-I) .....	42
Δομή, έκκριση, σύνθεση .....	42
Επιλεγμένη βιβλιογραφία .....	45

---

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

<b>ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ : ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</b> . . . . .	<b>47</b>
<b>Επιδημιολογία</b> . . . . .	<b>47</b>
<i>Ηλικία έναρξης και διάγνωσης της νόσου.</i> . . . . .	<b>47</b>
<i>Πρόγνωση.</i> . . . . .	<b>48</b>
<b>Αιτιολογία της μεγαλακρίας</b> . . . . .	<b>51</b>
<i>Υποθαλαμικές και υποφυσιακές βλάβες</i> . . . . .	<b>51</b>
<i>Έκτοπες βλάβες</i> . . . . .	<b>52</b>
<b>Ταξινόμηση των αδενωμάτων της υποφύσεως εκκρίνοντα αυξητική ορμόνη</b> . . . . .	<b>53</b>
<i>Ιστοπαθολογική ταξινόμηση.</i> . . . . .	<b>54</b>
<i>Ταξινόμηση των υποδοχέων.</i> . . . . .	<b>54</b>
<i>Ακτινολογική και ανατομική ταξινόμηση.</i> . . . . .	<b>57</b>
<b>Επιλεγμένη βιβλιογραφία</b> . . . . .	<b>58</b>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

<b>ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ</b> . . . . .	<b>61</b>
<i>Τοπικές εκδηλώσεις</i> . . . . .	<b>63</b>
<i>Κεφαλαλγία</i> . . . . .	<b>63</b>
<i>Διαταραχές οράσεως</i> . . . . .	<b>64</b>
<i>Εγκεφαλικές συζυγίες (κρανιακά νεύρα)</i> . . . . .	<b>65</b>
<i>Οίδημα της οπτικής θηλής</i> . . . . .	<b>66</b>
<b>Μεταβολικές και ενδοκρινικές εκδηλώσεις της μεγαλακρίας</b> . . . . .	<b>67</b>
<i>Μεταβολισμός των υδατανθράκων</i> . . . . .	<b>67</b>
<i>Μεταβολισμός των λιπιδίων</i> . . . . .	<b>67</b>
<i>Θυρεοειδική λειτουργία</i> . . . . .	<b>68</b>
<b>Συστηματικές εκδηλώσεις</b> . . . . .	<b>69</b>
<i>Εκδηλώσεις από το δέρμα και τους μαλακούς ιστούς</i> . . . . .	<b>69</b>
<i>Μυοσκελετικές και νευρολογικές εκδηλώσεις</i> . . . . .	<b>71</b>
<i>Αρθροπάθεια και οστικές δυσμορφίες</i> . . . . .	<b>72</b>
<i>Νευρολογικές και μυϊκές εκδηλώσεις</i> . . . . .	<b>75</b>
<i>Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις</i> . . . . .	<b>76</b>
<i>Υπέρταση</i> . . . . .	<b>76</b>
<i>Εκδηλώσεις από την καρδιά</i> . . . . .	<b>77</b>
<i>Αγγειακές επιπλοκές</i> . . . . .	<b>80</b>
<i>Επιδράσεις στο νεφρό και τους ηλεκτρολύτες</i> . . . . .	<b>81</b>

---

<i>Η σωματική σύνθεση και ο ενεργειακός μεταβολισμός</i> . . . . .	.82
<i>Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο</i> . . . . .	.83
<i>Ψυχολογικές διαστάσεις της μεγαλακρίας</i> . . . . .	.85
<i>Σεξουαλικές διαταραχές</i> . . . . .	.86
<i>Επιλεγμένη βιβλιογραφία</i> . . . . .	.86

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

<b>ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ</b> . . . . .	.91
<b>Εργαστηριακός έλεγχος</b> . . . . .	.99
<b>Βασικές Δοκιμασίες</b> . . . . .	.99
<i>Αυξητική ορμόνη ορού (GH)</i> . . . . .	.99
<i>Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας I</i> . . . . .	.100
<i>Εκλυτικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης (GHRH)</i> . . . . .	.101
<b>Δυναμικές Δοκιμασίες</b> . . . . .	.101
<i>Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test O.G.T.T.)</i> . . . . .	.101
<i>TRH δοκιμασία</i> . . . . .	.102
<b>Ακτινοβιολογική Διερεύνηση</b> . . . . .	.103
<i>A. Ακτινογραφία</i> . . . . .	.103
<i>B. Αξονική Τομογραφία</i> . . . . .	.104
<i>Γ. Μαγνητική Τομογραφία</i> . . . . .	.106
<b>Ο ρόλος των επισημασμένων υποδοχέων σωματοστατίνης στην διερεύνηση της μεγαλακρίας</b> . . . . .	.109
<i>Με τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT)</i> . . . . .	.109
<i>Απεικόνιση με ποζιτρόνια (PET)</i> . . . . .	.114
<b>Διαφορική διάγνωση</b> . . . . .	.116
1. <i>Το σύνδρομο MEN-I</i> . . . . .	.116
2. <i>Ο υποθυρεοειδισμός</i> . . . . .	.116
3. <i>Η παχυδερμοπεριόστωση</i> . . . . .	.117
4. <i>Ο μεγαλακροειδισμός</i> . . . . .	.117
5. <i>Το σύνδρομο Mc Cune-Albright</i> . . . . .	.117
<b>Επιλεγμένη βιβλιογραφία</b> . . . . .	.118

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

<b>ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ</b> . . . . .	.119
<i>Κριτήρια βιοχημικής ομαλοποίησης</i> . . . . .	.120

---

Θεραπευτικοί χειρισμοί . . . . .	122
Χειρουργική αντιμετώπιση . . . . .	122
Ακτινοθεραπεία . . . . .	126
<i>Ακτινοβολία με ακτίνες Χ</i> . . . . .	127
<i>Ακτινοβολία με δέσμη πρωτονίων</i> . . . . .	128
<i>Εμφύτευση ραδιενεργού πηγής</i> . . . . .	128
<i>Στερεοτακτική ραδιοχειρουργική τεχνική</i> . . . . .	128
Φαρμακευτική θεραπεία . . . . .	130
<i>Βιοχημικές δράσεις της οκτρεοτίδης</i> . . . . .	134
Επίδραση της οκτρεοτίδης στα σημεία και συμπτώματα της μεγαλακρίας . . . . .	141
Συρρίκνωση του υποφυσιακού όγκου . . . . .	143
Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές . . . . .	150
Επιλεγμένη βιβλιογραφία . . . . .	152
<b>ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> . . . . .	<b>155</b>

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΟΡΩΝ

---

- ACTH:** Adrenocorticotropic Hormone:  
Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη
- β-LPH:** β-lipotropin: β-λιποτροπίνη
- CCK:** Cholecystokinin: Χολοκυστοκινίνη
- CT:** Computerized Tomography: Αξονική τομογραφία
- <sup>18</sup>FDG:** 18-Fluoro-Desoxy-Glucose: 18-φθοριο-δεσο-  
ξυγλυκόζη
- FSH:** Follicle Stimulating Hormone: Θυλακιοτρόπος  
ορμόνη
- GH:** Growth Hormone: Αυξητική ορμόνη
- GHBP:** Growth Hormone Binding Protein: Δεσμευτική  
πρωτεΐνη της αυξητικής ορμόνης
- GHRH:** Growth Hormone-Releasing Hormone: Εκλυτική  
ορμόνη της αυξητικής ορμόνης
- gsp:** Ογκογονίδιο
- IGF-I:** Insulin-like Growth Factor-I: Ινσουλινόμορφος  
αυξητικός παράγοντας-I
- IGF-II:** Insulin-like Growth Factor-II: Ινσουλινόμορφος  
αυξητικός παράγοντας-II
- <sup>111</sup>In:** Ίνδιο<sup>111</sup>
- IGF-BPs:** Insulin Growth Factor-Binding Proteins:  
Δεσμευτικές πρωτεΐνες των ινσουλινόμορφων  
αυξητικών παραγόντων
- KDa:** Kilo-Dalton: Μονάδα μετρήσεως μοριακού βάρους
- LH:** Luteinizing Hormone: Ωχρινοτρόπος ορμόνη
- MBq:** Mega-Becquerel: Μονάδα ραδιενέργειας
- MRI:** Magnetic Resonance Imaging: Μαγνητική  
τομογραφία ή απεικόνιση με μαγνητικό  
συντονισμό
- mRNA:** Messenger RNA: Αγγελιαφόρο RNA
- MSH:** Melanocyte Stimulating Hormone:  
Μελανινοτρόπος ορμόνη
-



- Oxy:** Oxytocin: Ωκυτοκίνη
- OGTT:** Oral Glucose Tolerance Test: Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης
- PET:** Positron Emission Tomography: Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
- POMC:** Pro-Opiomelanocortin: Προ-Οπιομελανοκορτίνη
- PRL:** Prolactin: Προλακτίνη
- RIA:** Radio-Immuno-Assay: Ραδιοανοσολογική μέθοδος προσδιορισμού
- SPECT:** Single Photon Emission Computerized Tomography: Τομογραφία εκπομπής φωτονίων
- SRIF:** Somatotropin Release Inhibiting Factor: Σωματοστατίνη
- SRIH:** Somatotropin Release Inhibiting Hormone: Σωματοστατίνη
- TRH:** Thyrotropin Releasing Hormone: Εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης
- TSH:** Thyrotropin Stimulating Hormone: Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
- VIP:** Vasoactive Intestinal Peptide: Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Μεγαλακρία είναι μια χρόνια και φθοροποιός νόσος, η οποία δύναται να χαρακτηριστεί ως μία "κλινικά κακοήθης νόσος", εφ' όσον οι επιπτώσεις της στα διάφορα όργανα του σώματος οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Τα κλινικά ευρήματα και οι μορφολογικές αλλαγές του σώματος οφείλονται στην αυξημένη έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH), έχει δε αποδειχθεί ότι η βαρύτητα των επιπτώσεων της μεγαλακρίας, και κατά συνέπεια η αυξημένη θνησιμότητα, έχει θετική συσχέτιση με τις αυξημένες τιμές της αυξητικής ορμόνης και του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα I (IGF-I).

Τα καθημερινά ενοχλήματα (κεφαλαλγία, υπέρταση, αρθραλγίες κ.τ.λ.), η κοινωνική απομόνωση, η αυξημένη νοσηρότητα και το χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης επιβάλλουν την έγκαιρη διάγνωση, την άμεση αντιμετώπιση και την αποτελεσματική θεραπεία της μεγαλακρίας. Στους θεραπευτικούς στόχους συγκαταλέγονται η αποκατάσταση των οπτικών και των άλλων νευρολογικών διαταραχών και η διατήρηση της λειτουργίας της υποφύσεως.

Ενδεικτικό της επιτακτικής ανάγκης για την θερα-

---

πεία της μεγαλακρίας είναι οι διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες έχουν αναπτυχθεί, όπως η χειρουργική εκτομή του αδενώματος, η ακτινοθεραπεία και η φαρμακευτική αγωγή, παλαιότερα με την χορήγηση υψηλών δόσεων βρωμοκρυπτίνης, και από το 1990 με την χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη).

Μέχρι σήμερα, η διασφηνοειδική αφαίρεση του υπερεκκρίνοντος αυξητική ορμόνη αδενώματος αποτελεί την πρώτη προσέγγιση του προβλήματος, αλλή η επιτυχία της επέμβασης εξαρτάται από την επιδεξιότητα του νευροχειρουργού και από την προεγχειρητική εντόπιση του αδενώματος, καθώς και από τις πιθανές επεκτάσεις αυτού σε παρακείμενα τμήματα του εγκεφάλου.

Η ακτινοβολία του αδενώματος είναι δραστική στην θεραπεία της νόσου, αλλή το θεραπευτικό της αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό από τους μεγαλακρικούς ασθενείς εμφανίζει υποϋποφυσισμό και επιβάλλεται η ακτινοθεραπεία να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

Η φαρμακευτική αγωγή με την χορήγηση του αναλόγου της σωματοστατίνης, της οκτρεοτίδης, έδειξε ότι ελάττώνονται τόσο τα επίπεδα της GH σε ποσοστό μέχρι και 90% όσο και ομαλοποιούνται οι τιμές του IGF-I. Επίσης, βελτιώνονται σημαντικά τα συμπτώματα και τα παθολογικά σημεία της μεγαλακρίας και μειώνεται το μέγεθος του αδενώματος, με ελάχιστες, συγκριτικά προς το πρόβλημα, παρενέργειες.

Το βιβλίο αυτό απευθύνεται σε γιατρούς διάφορων ειδικοτήτων οι οποίοι παρακολουθούν μεγαλακρικούς ασθενείς και συμμετέχουν είτε στην διάγνωση είτε στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, όπως είναι οι Παθολόγοι, οι Ενδοκρिनολόγοι, οι Πυρηνικοί Ιατροί, οι Ακτινολόγοι, οι Νευρο-

χειρουργοί και οι Ακτινοθεραπευτές.

Το έναυσμα για την συγγραφή αυτού του βιβλίου αποτέλεσε η εμφάνιση και η χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη των αναλόγων της σωματοστατίνης μακράς δράσεως.

Στα επτά κεφάλαια του βιβλίου περιγράφονται με περιληπτικό τρόπο η ιστορία της μεγαθακρίας, η λειτουργία του άξονα υποθαλάμου - υποφύσεως, η φυσιολογία της έκκρισης και οι δράσεις της αυξητικής ορμόνης, η αιτιολογία, η επιδημιολογία και οι συνέπειες της μεγαθακρίας, η κλινική και η εργαστηριακή διάγνωση καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ελπίζουμε ότι το βιβλίο αυτό θα συμβάλει στην καλύτερη γνώση και θα φέρει τους νέους συναδέλφους κοντά στο πρόβλημα της μεγαθακρίας με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση της.

Ευχαριστούμε τους γιατρούς του Ενδοκρινολογικού Τμήματος του Γ.Π.Α.Ν.-"ΜΕΤΑΞΑ" Β. Πατσίαδη, Μ. Ανδριανού και Σ. Τουρνή για την βοήθεια τους.

Τέλος, ευχαριστούμε την φαρμακευτική εταιρεία NOVARTIS, η οποία ανέλαβε την έκδοση αυτού του βιβλίου και ευεμπιστούμε να το διαθέσει σε όσο το δυνατόν περισσότερους ιατρούς.

**Αθήνα 1999**

**Φίλιππος Καθδρυμίδης  
Λήδα Γώγου**

 NOVARTIS