

Octreotide LAR로 치료하고 있는 공터키안을 동반한 말단비대증 2예

고려대학교 의과대학 내과학교실

김동진 · 서영진 · 김남훈 · 정혜수 · 은채령 · 최혜정 · 김혜숙 · 양세정 · 박주리 · 류혜진 · 박수연
이윤정 · 류옥현 · 이계원 · 김희영 · 서지아 · 김신곤 · 김난희 · 최경묵 · 백세현 · 최동섭

Two Cases of Acromegaly with Empty Sella Syndrome Treated by Long-Acting Release Octreotide

Dong Jin Kim, Young Jin Seo, Nam Hoon Kim, Hye Soo Chung, Chai Ryoung Eun, Hye Jung Choi,
Hye Sook Kim, Sae Jeong Yang, Juri Park, Hye Jin Yoo, Soo Yeon Park, Yun Jeong Lee,
Ohk Hyun Ryu, Kye Won Lee, Hee Young Kim, JiA Seo, Sin Gon Kim,
Nan Hee Kim, Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

ABSTRACT

Two cases of typical acromegaly with empty sella syndrome presented to our institution. In the natural course of untreated pituitary adenoma, empty sella syndrome may result from necrosis by infarction or from hemorrhage of the pituitary gland. In our patients, the secretion of growth hormone continued in spite of the existence of empty sella syndrome. In one case, we confirmed the hypersecretion of growth hormone from sella by jugular vein sampling. Medical therapy with somatostatin analogue was attempted because there was no obvious mass in the sella. After 6~12 months of treatment with long-acting release octreotide, clinical features in our patients were improved, and the level of growth hormone and IGF-1 were also normalized. (J Kor Endocrine Soc 22:135~141, 2007)

Key Words: Acromegaly, Empty sella syndrome, Octreotide

서 론

말단비대증은 성장호르몬의 과다분비로 인해 손과 발의 크기 증가, 전형적인 얼굴의 변화 등을 가져오는 질환으로 심혈관계, 호흡기, 신경학적인 합병증을 초래하고 악성종양의 발병률이 증가하여 정상인에 비해 사망률이 1.3~1.8배 증가하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 말단비대증의 원인으로는 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 선종이 가장 흔하다. 치료하지 않은 뇌하수체 선종의 자연경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않은데, 드물게는 자연괴사나 출혈로 인해 뇌하수체 선종이 완전히 혹은 부분적으로 사라져 공터키안을 유발할

수 있다[3]. 그러나 아직 우리나라에선 활동성의 말단비대증과 동반되어 공터키안을 보인 경우가 문헌으로 보고된 적은 없다. 또한 이런 경우의 치료에 대해서도 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자 등은 말단비대증의 임상양상 및 성장호르몬의 과잉분비를 보이면서 공터키안이 동반된 2예의 환자에서 somatostatin 유사체로서 지속형 octreotide (Long-acting release octreotide, 이하 octreotide LAR)로 치료 후 임상양상 및 생화학 지표의 호전을 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 레 1

38세 여자로 만성 두통을 주소로 개인 의원을 방문해 촬영한 부비동 X-선 소견상 터키안의 확장을 보여서 본원에

접수일자: 2006년 9월 6일

통과일자: 2006년 11월 3일

책임저자: 김신곤, 고려대학교 의과대학 내과학교실

로 전원되었다. 환자는 2~3년 전부터 시작된 두통이 있었으며 전신쇠약감과 변비가 있었다. 유즙 분비는 없었으나 생리 양이 1~2년 전부터 감소하였다. 최근 4개월간 65 kg에서 75 kg으로 10 kg의 몸무게가 증가하였고 1~2년 전부터 이전에 없던 코골이가 생겼다고 하였다. 양 손의 저린 감각과 시야의 감소를 호소했으며 6개월 전부터 시력이 감소해 안경을 쓴다고 하였다. 특별한 과거력이나 가족력은 없었다. 혈압은 110/70 mmHg로 정상이었으며 턱이 나오고 이마가 돌출되었으며 혀와 입술이 커져 있었다. 대광 반사는 정상이었으며

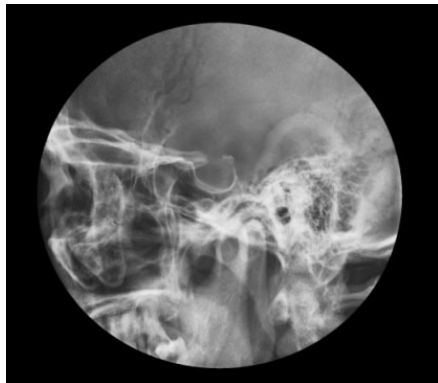


Fig. 1. The sella cone-down view showed deepening of pituitary fossa and enlargement of bony sella.

양안동공의 크기는 동등하였다. 갑상선 종대 소견이 있었으며 손과 발도 크고 두꺼워져 있었다. 시야 검사에서는 양쪽 외측 부위에 시야가 감소해 있었다.

검사 결과 간기능, 신장기능, 갑상선기능은 모두 정상을 보였으며 공복혈당은 125 mg/dL이었다. 호르몬 검사에서는 부신피질자극호르몬 33.3 pg/mL, 코르티솔 10.8 ug/dL, 황체형성호르몬 5.09 mIU/mL, 난포자극호르몬 7.50 mIU/mL, 에스트라디올 20.4 pg/mL, 프로락틴 12.0 ng/mL이었으며 혈청 IGF-1과 성장호르몬은 각각 535.7 ng/mL, 9.04 ng/mL로 증가해 있었다. 근전도 검사에서는 오른쪽 손목에 수근관 증후군(carpal tunnel syndrome)을 보였다. 심전도 및 심장 초음파에서는 이상소견을 보이지 않았다. Sella cone-down X-선(Fig. 1)에서는 터어키안이 커져 있었다. 뇌 자기공명영상촬영(Fig. 2)에서도 터어키안의 확장과 함께 뇌척수액으로 채워져 있는 공터키안을 보였으며, 터어키안의 우측벽에 뇌하수체 선종의 잔여조직이 의심되었다. 75 g 경구당부하 검사에서는 2시간 후 혈당이 200 mg/dL였으며 성장호르몬은 기저치 10.01 ng/mL에서 검사 한 시간 후 10.13 ng/mL, 두 시간 후 12.03 ng/mL로 전혀 억제되지 않았다. Bromocriptine과 octreotide를 이용한 성장호르몬 억제 검사 결과 bromocriptine 2.5 mg을 경구로 투여하였을 때 기저치 7.81 ng/mL에서 두 시간 후 2.9 ng/mL까

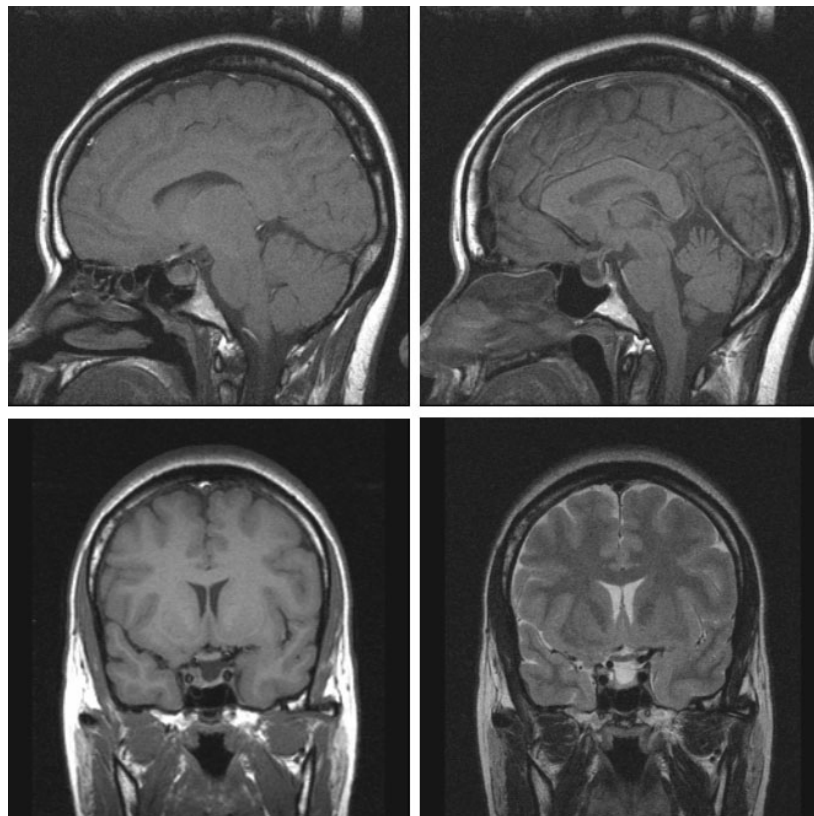


Fig. 2. Brain MRI shows enlarged bony sella and remnant pituitary mass at right side. Sella is occupied with cerebrospinal fluid.

지 감소하였고, octreotide 0.1 mg을 피하로 투여하였을 때는 기저치 7.71 ng/mL에서 한 시간 후 0.71 ng/mL, 두 시간 후 0.94 ng/mL로 더 잘 억제되었다. 뇌하수체 우측벽에 관찰된 잔여조직이 말단비대증의 원인인지 확인하기 위해 하추체정맥혈채취술(Inferior petrosal sinus sampling, IPSS)을 시도했으나 혈관의 기형으로 인해 도관의 접근이 불가능해 경정맥 혈액채취술(Jugular vein sampling, JVS)로 대신하였다. 그 결과 성장호르몬이 말초혈액에서 4.83 ng/mL, 좌측 경정맥에서 6.02 ng/mL, 우측 경정맥에서 16.39 ng/mL로 나타나 우측에 남아있는 잔여 뇌하수체를 말단비대증의 원인으로 생각할 수 있었다.

Bromocriptine 치료를 시작하여 하루 7.5 mg까지 증량해 5개월간 투약 후 시행한 추적 검사에서는 투약 전 IGF-1 535.7 ng/mL, 성장호르몬 9.04 ng/mL과 비교해 IGF-1 605.0 ng/mL, 성장호르몬 11.62 ng/mL로 여전히 높았다. Bromocriptine을 하루 10 mg으로 증량해 3개월간 더 투약 하였고 추적 검사 결과 IGF-1 533.9 ng/mL, 성장호르몬 14.36 ng/mL로 역시 효과가 없었다. Octreotide LAR로 치료를 바꾸어서 4주에 한번 20 mg을 투여하였으며 3개월 후 추적 검사 결과 IGF-1 273.9 ng/mL, 성장호르몬 1.98 ng/mL로 감소하여 현재 6개월 이상 특별한 합병증 없이 Octreotide LAR를 유지하고 있다.

증 례 2

56세 남자로 내원 6개월 전부터 얼굴 모양이 변하는 것을 느꼈으나 검사 없이 지내던 중 내원 2주 전부터 손바닥이 둔하며 덩어리가 만져지는 느낌이 있어 2차 병원에 들렀다가 말단비대증이 의심되어 본원으로 전원 되었다. 두통은 없었으며 시력이나 시야에도 이상은 없었고 몸무게의 변화도

없었다. 내원 6개월 전 폐결핵을 진단받고 개인 의원에서 3개월간 결핵약을 복용하고 자의로 중단한 상태였으며 그 외 다른 병력은 없었다. 혈압은 120/80 mmHg로 정상이었으나 코가 큰 편이었으며 턱의 돌출을 보이고 있었다. 갑상선비대는 없었고 손바닥 및 발 바닥이 두꺼워져 있었다.

검사결과 간기능, 신장기능은 정상이었으며 흉부X-선(Fig. 3)에서는 우하엽에 폐결핵에 의한 것으로 의심되는 침윤성 병변이 있었고 경도의 심비대 소견이 보였다. 두개골 X-선(Fig. 4) 및 뇌자기공명영상(Fig. 5)에서는 뇌하수체의 크기가 전체적으로 감소되고 뇌척수액으로 채워져 있는 공터키안을 보였다. 호르몬 검사에서는 갑상선자극호르몬 1.94 uIU/mL, 유리 T4 0.97 ng/dL, 부신피질자극호르몬 54.9 pg/mL, 코르티솔 11.6 ug/dL, 황체형성호르몬 5.45 mIU/mL, 난포자극호르몬 13.84 mIU/mL, 테스토스테론 1.44 ng/mL이었으며, 프로락틴은 23.6 ng/mL로 약간 상승되어 있었고 혈청 IGF-1과 성장호르몬은 각각 1382.3 ng/mL와 9.24 ng/mL로 증가해 있었다. 100 g 경구당부하 검사에서는 성장호르몬이 9.24 ng/mL에서 1시간 후 9.0 ng/mL, 2시간 후 9.22 ng/mL로 억제되지 않았다. 갑상선자극호르몬분비호르몬(TRH) 자극 검사에서는 성장호르몬이 30분에 230.0 ng/mL까지 증가하는 역설적 반응을 보였다. Bromocriptine과 octreotide를 이용한 성장호르몬 억제 검사를 시행하였으며, bromocriptine 2.5 mg을 경구로 투여 후 성장호르몬이 11.28 ng/mL에서 한 시간 후 6.09 ng/mL, 두 시간 후 4.99 ng/mL로 감소하였고 octreotide 0.1mg을 피하로 투여 후에는 18.19 ng/mL에서 한 시간 후 0.83 ng/mL, 두 시간 후 0.90 ng/mL까지 더욱 감소하였다. 대장내시경에서 용종이 2개 발견되어 용종절제술을 시행하였으며 조직 검사결과 선종으로 확인되었다.

공터키안에 동반된 말단비대증 및 폐결핵으로 진단하고



Fig. 3. Chest X-ray shows patchy infiltration on right lower lung and mild cardiomegaly (CT ratio = 0.53).



Fig. 4. Skull x-ray shows deepening of bony sella.

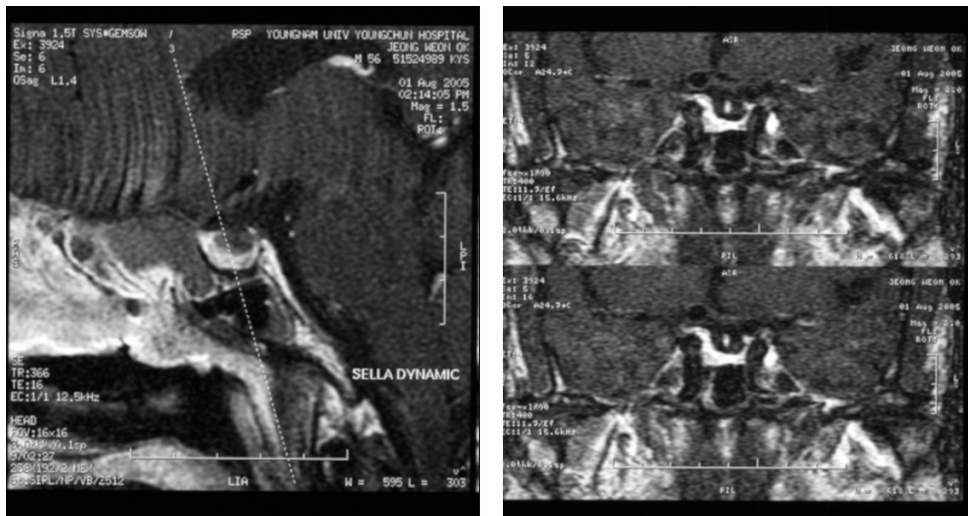


Fig. 5. Sella MRI shows small pituitary gland and pituitary fossa is replaced by cerebrospinal fluid.

결핵약과 bromocriptine을 투여하였으나, bromocriptine 복용 후 심한 위장관장애가 발생해 octreotide LAR 주사로 치료를 변경하였다. 약물에 대해 특별한 부작용 없이 퇴원해 octreotide LAR를 4주마다 20 mg씩 투여하였으며 퇴원 3개월 및 1년 후 시행한 추적 검사에서는 IGF-1은 치료 전 1382.3 ng/mL에서 816.5 ng/mL, 293.0 ng/mL로 감소했으며, 성장호르몬 역시 치료 전 9.24 ng/mL에서 4.83 ng/mL, 2.47 ng/mL로 감소하였다. 환자는 코골이와 수면무호흡증상도 호전되었으며 1년째 octreotide LAR를 유지 중이며 결핵에 대해서는 6개월까지 결핵약을 투여하고 완치된 상태이다.

고 찰

말단비대증은 한해 100만명당 3~4명의 발생률을 가지는 드문 뇌하수체 질환이다[4]. 하지만 수술이나 방사선 치료를 받은 적이 없는 일차성 공터키안 환자에서 발생한 말단비대증은 드물게 증례 보고만 되고 있으며 우리나라에선 아직까지 보고된 바 없다. Degli 등[5]은 20명의 공터키안을 가진 환자에서 시상하부-뇌하수체 기능의 장애(고프로락틴혈증, 뇌하수체기능저하증, 중추성 요붕증, 시상하부성 갑상선 기능저하증)를 보이는 환자가 6명 있었으며 3명의 환자에서는 고생식샘자극호르몬생식샘저하증(hypogonadotropic hypogonadism)을 보였다고 보고하였다. 공터키안과 동반된 내분비기능장애가 적지 않음을 보여 준 결과이나, 이 보고에서는 말단비대증이 동반된 예는 없었다. Laura 등[6]의 연구에서는 일차성 공터키안을 가진 213명의 환자를 분석한 결과 40명의 환자에서 내분비기능의 이상을 보였다. 이 중 22명(10.2%)의 환자에서는 고프로락틴혈증을 보였고, 9명의 환자에서 뇌하수체 전엽의 범기능저하를 보였으며 9명의 환

자에서 성장호르몬 단독 결핍을 보였다. 그리고 138명의 환자는 부분적 공터키안을 보였고 75명에서 완전 공터키안을 보였다. Gallardo 등[7]은 76명의 공터키안을 가진 환자들을 후향적으로 분석한 결과 3명에서 말단비대증이 동반되어 있음을 보고하였었다.

공터키안 증후군은 뇌하수체오목(pituitary fossa)이 커지고 거미막(arachnoid)의 헤르니아로 인해 터키안이 부분적으로 뇌척수액으로 채워지는 해부학적 병명이다. 공터키안 증후군은 그 원인에 따라 수술이나 방사선 치료에 의해 발생한 이차성 공터키안 증후군과 그렇지 않은 일차성 공터키안 증후군으로 나눌 수 있다. 일차성 공터키안 증후군[3,8~10]의 발생 원인에 대해서는 터키안 가로막(diaphragm sella)의 선천적 결손을 통해 뇌척수액의 압력이 전달되어 발생한다는 것과 뇌하수체의 출혈이나 경색 따른 자연적 괴사로 인해 발생한다는 가설 등이 제시되고 있다. 이차성 공터키안은 감염, 자가면역, 외상, 방사선치료, 약물, 그리고 수술 등에 의해 이차적으로 발생한 것을 말한다. 본 증례의 경우 전형적인 임상 양상 및 호르몬 수치의 상승으로 인해 말단비대증으로 진단할 수 있었으며, 뇌하수체 자기 공명 영상촬영 결과 공터키안을 보였다.

뇌하수체 선종의 자연 경과에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 일반적으로 치료 받지 않은 말단비대증은 말단 비대가 점점 악화되고 심혈관 질환 등의 합병증으로 인해 조기에 사망하게 된다. 하지만 드물게 괴사나 출혈로 뇌하수체 선종이 완전히 혹은 부분적으로 사라져 공터키안이 되는 경우가 종종 있을 것으로 추정되고 있다[3]. Bjerre 등[10]은 23명의 치료 받지 않은 뇌하수체 선종을 가진 말단비대증 환자를 2~13년간 추적한 결과 11명(48%)의 환자에서 완전 혹은 부분적 공터키안을 보임을 보고하였다. 또한 8명의 환자에서 뇌하수체줄종을 의심할 수 있는 급성 신경학적 증상

을 경험하였으며 이 중 4명의 환자는 그 당시 처음 말단비대증으로 진단 받았으며 6명의 환자에서는 추적 검사 결과 공터키안을 보였다. 즉 뇌하수체 선종의 경색으로 공터키안이 되는 경우가 드물지 않으며 뇌하수체 경색을 의심할만한 임상적인 증상이 미미하거나 없는 경우에도 뇌하수체의 괴사와 출혈이 일어날 수 있다는 것이다[11~13]. 반면 성장호르몬은 3명에서는 감소, 또 다른 3명에서는 증가하였으며 성장호르몬이 정상화된 경우는 드물었고 말단비대증의 증상이 완전히 없어진 환자가 4명 있었다. 이러한 결과는 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 종양이 뇌하수체의 경색으로 완전히 혹은 부분적으로 없어지더라도 성장호르몬의 분비는 지속될 수 있음을 의미한다. 본 증례의 첫 번째 환자의 경우 2~3년 전부터 발생한 두통이 있었으며 이때 뇌하수체의 출혈이나 경색이 발생했을 것으로 추정된다. 그 결과 뇌하수체의 자연적 괴사로 인해 공터키안이 발생했으며 우측에 남아 있는 잔여 종양에서 여전히 성장호르몬을 분비하여 말단비대증이 지속되었던 것으로 판단된다. 두 번째 환자에서는 뇌하수체 선종의 출혈이나 괴사를 의심할 만한 과거력이 없었으며 뇌하수체 자기공명 영상촬영에서도 잔여 뇌하수체 선종을 보이지 않았다. 하지만 뇌하수체의 출혈이나 괴사가 발생해도 임상적 증상이 없거나 미미할 수 있다는 점을 고려하면 두 번째 환자도 뇌하수체 선종이 있었을 것으로 추정할 수 있겠으며 현재 종양은 거의 보이지 않을 정도로 축소되어 공터키안을 보이지만 기능은 여전히 남아 있어 성장호르몬의 분비는 지속되는 것으로 생각할 수 있겠다.

Yaman 등[14]은 말단비대증과 공터키안 및 수막종을 가진 환자에서 이소성 성장호르몬 분비 종양을 감별하기 위해 하추체정맥혈채취술을 시행하였다. 하추체정맥혈채취술은 말단에서 채취한 성장호르몬 수치와 영상학적 검사만으로는 말단비대증의 진단이 불충분할 때 도움이 될 수 있는 검사 방법이다[15]. Merola 등은 양측 하추체정맥혈채취술이 부신피질자극호르몬 분비 선종을 가진 환자뿐 아니라 성장호르몬이나 프로라틴 분비 선종 혹은 다른 뇌하수체 질환에도 사용할 수 있다고 하였으며 intersinus gradient (이하 ISG)가 1.4:1은 종양으로 0.7:1은 공터키안으로 생각할 수 있다고 하였다[16]. 하추체정맥혈채취술은 뇌하수체 선종과 이소성 종양을 감별하는데 좋은 검사로 알려져 있으나 드물지만 신경학적 합병증이나 정맥이나 폐혈전색전증을 일으킬 수 있으며[17~19] 기술적 어려움이 있어 경험이 풍부한 중재 방사선학자가 필요하다. 이에 반해 내경정맥혈채취술(jugular vein sampling, JVS)은 도관을 깊게 넣지 않아도 되기 때문에 안전하고 쉬운 방법이라 할 수 있다. Ilias 등[20]은 쿠싱병(Cushing disease)을 가진 환자를 대상으로 하추체정맥혈채취술과 내경정맥혈채취술의 유용성을 비교하였는데 하추체정맥혈채취술은 94%의 민감도와 100%의 특이도를, 내경정맥혈채취술은 83%의 민감도와 100%의 특이도를 보여 하추체

정맥혈채취술이 더 높은 정확도를 보여주었으나 두 검사 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이 결과를 토대로 Ilias 등[20]은 경험이 많지 않은 병원에서는 하추체정맥혈채취술 대신 쉽고 안전한 내경정맥혈채취술을 시행하고 그 결과가 음성으로 나왔을 때 하추체정맥혈채취술을 시도하도록 권고하였다. 첫 번째 증례에서는 하추체정맥혈채취술을 시도했으나 혈관의 기형으로 인한 기술적 어려움으로 내경정맥혈채취술로 대신하였고 ISG는 3.39:1.25로 뇌하수체 종양으로 판단할 수 있었다.

말단비대증은 어떤 치료를 통해서든 성장호르몬을 2~2.5 ug/L 이하로 낮추고, IGF-1를 정상 범위에 유지하면 정상인과 비슷한 사망률을 가진다고 알려져 있다[21]. 현재까지는 수술이 일차 치료이며 수술 후 보조요법으로 약물치료나 방사선 치료를 고려할 수 있다 [22]. 약물 치료로는 dopamine 길항제인 bromocriptine과 somatostatin 유사체인 octreotide나 lanreotide가 사용되어 왔는데 최근에는 지속성 제제인 santostatin LAR나 lanreotide SR (somatulin)이 개발되어 매일 주사해야 하던 단점을 개선 하였다. 또한 성장호르몬 수용체 길항제인 pegvisomant가 새로운 약제로 사용되고 있다. 최근에는 수술을 할 수 없거나 성장호르몬 수치가 높고 침습적인(invasive adenoma) 선종의 경우 일차 치료로 somatostatin 유사체를 이용한 약물치료를 함으로써 종양의 크기 감소 및 성장호르몬과 IGF-1의 정상화에 효과적이었고 보고되었다[23]. 본 증례의 첫 번째 환자는 뇌하수체 선종의 잔여종양으로 의심되는 병변만이 있었으며, 두 번째 환자는 완전한 공터키안을 보였기 때문에 수술이 불가능한 상태였다. 공터키안과 동반된 말단비대증에 대한 치료 지침은 현재 없지만, 수술이 불가능한 말단비대증 환자에서 일차치료로서 약물치료에 대한 긍정적 결과들이 최근 보고되고 있기에 본 증례의 환자에서도 약물 치료를 시도하였다. 두 증례 모두 bromocriptine을 먼저 사용하였으나 별 효과가 없거나 위장관 부작용이 발생하여 octreotide LAR로 바꾸어 치료하였다. 첫 환자는 4주에 한번 20 mg을 투여하였으며 3개월 후 추적 검사 결과 혈청 IGF-1이 273.9 ng/mL로 정상화되고 혈청 성장호르몬 역시 1.98 ng/mL로 감소하여 현재 6개월째 4주마다 20 mg으로 유지 중이다. 두 번째 환자도 4주마다 20 mg씩 투여하였으며 3개월 및 1년 후 시행한 추적 검사에서 혈청 IGF-1은 치료 전 1382.3 ng/mL에서 816.5 ng/mL, 293.0 ng/mL로 감소하였고, 혈청 성장호르몬 역시 치료 전 9.24 ng/mL에서 4.83 ng/mL, 2.47 ng/mL로 감소하여 현재 1년째 4주마다 20 mg씩 투여하고 있다.

요 약

저자 등은 뇌하수체 자기공명 영상촬영에서 공터키안을 보이며 전형적인 말단비대증의 임상양상을 가진 환자 2예를

경험하였다. 뇌하수체 선종의 자연경과 중 뇌하수체의 출혈이나 경색에 의한 괴사로 공터키안이 생겼지만 성장호르몬의 분비는 지속되고 있는 상태로 생각되었다. 한 환자의 경우 양측 내경정맥 채취법을 시행하였으며 그 결과, 성장호르몬이 뇌하수체에서 분비되고 있음을 확인할 수 있었다. 뇌하수체 선종이 관찰되지 않아 수술을 할 수 없었기에 somatostatin 유사체인 octreotide LAR를 이용하여 치료를 시작하였다. 6~12개월간의 치료 후 두 환자 모두에서 임상적 호전을 보였으며 성장호르몬과 IGF-1의 수치 역시 정상화되었다.

참 고 문 헌

1. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR: Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-16, 1970
2. Lim EM, Pullan P: Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *Clin Biochem Rev* 26:41-43, 2005
3. Login I, Santen RJ: Empty sella syndrome. Sequela of the spontaneous remission of acromegaly. *Arch Intern Med* 135:1519-1521, 1975
4. Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966-977, 1990
5. Degli Uberti EC, Teodori V, Trasforini G, Tamarozzi R, Margutti A, Bianconi M, Rossi R, Ambrosio MR, Pansini R: The empty sella syndrome. Clinical, radiological and endocrinologic analysis in 20 cases. *Minerva Endocrinol* 14:1-18, 1989
6. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A: Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5471-5477, 2005
7. Gallardo E, Schachter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, Henriquez C: The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:529-533, 1992
8. Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW: The primary empty sella syndrome: analysis of the clinical characteristics, radiographic features, pituitary function and cerebrospinal fluid adenohypophysial hormone concentrations. *Am J Med* 62:569-580, 1977
9. Molitch ME, Hieshima GB, Marcovitz S, Jackson IM, Wolpert S: Coexisting primary empty sella syndrome and acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:261-263, 1977
10. Bjerre P, Lindholm J, Videbaek H: The spontaneous course of pituitary adenomas and occurrence of an empty sella in untreated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 63:287-291, 1986
11. Bjerre P, Gyldensted C, Riishede J, Lindholm J: The empty sella and pituitary adenomas. A theory on the causal relationship. *Acta Neurol Scand* 66:82-92, 1982
12. Findling JW, Tyrrell JB, Aron DC, Fitzgerald PA, Wilson CB, Forsham PH: Silent pituitary apoplexy: subclinical infarction of an adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 52:95-97, 1981
13. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K: Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg* 55:187-193, 1981
14. Yarman S, Minareci O: Value of petrosal sinus sampling: coexisting acromegaly, empty sella and meningioma. *Neuroradiology* 46:1027-1030, 2004
15. Doppman JL, Miller DL, Patronas NJ, Oldfield EH, Merriam GR, Frank SJ, Flack MR, Weintraub BD, Gorden P: The diagnosis of acromegaly: value of inferior petrosal sinus sampling. *AJR Am J Roentgenol* 154:1075-1077, 1990
16. Merola B, Colao A, Rossi E, La Tessa G, Spaziante R, Lombardi G: Hormonal gradients between inferior petrosal sinuses in various pituitary diseases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:419-424, 1992
17. Sturrock ND, Jeffcoate WJ: A neurological complication of inferior petrosal sinus sampling during investigation for Cushing's disease: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:527-528, 1997
18. Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH, Chang R: Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology* 185:143-147, 1992
19. Obuobie K, Davies JS, Ogunko A, Scanlon MF: Venous thrombo-embolism following inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 23:542-544, 2000
20. Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, Nieman LK: Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3795-3800, 2004
21. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN: An

- audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 86:293-299, 1993
22. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A: Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4054-4058, 2002
23. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G: 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* 91:1397-1403, 2006