

뇌하수체 선종 제거 후 요붕증이 발생한 말단비대증에서 성공적인 출산

가천의과학대학교 길병원 내분비대사내과

김세현 · 김주일 · 박예민 · 원인식 · 신권철 · 조윤정 · 이시훈 · 김연선 · 이기영 · 박이병

Acromegaly with Diabetes Insipidus after Pituitary Tumor Removal: Successful Pregnancy and Delivery

Sei-Hyun Kim, Joo Il Kim, Yae Min Park, In Sik Won, Kwen-Chul Shin,
Yunjeong Jo, Sihoon Lee, Yeun Sun Kim, Ki Young Lee, Ie Byung Park

Department of Endocrinology and Metabolism, Gil Hospital, Gachon University of Medicine and Science

ABSTRACT

A 33-year-old woman visited our hospital because of oligomenorrhea. Acromegaly was diagnosed based on elevated insulin like growth factor-I (IGF-I) and paradoxical growth hormone (GH) rise in oral glucose tolerance test. Pituitary macroadenoma was detected on magnetic resonance imaging (MRI). The pituitary tumor was removed. Still, diabetes insipidus developed. We prescribed desmopressin and bromocriptine. Two months post-surgery, IGF-I was decreased and a combined pituitary function test was normal, except for the follicle stimulating hormone response. Residual tumor was detected on MRI. The bromocriptine dose was increased and treatment with the long-acting somatostatin analogue octreotide long acting release (LAR) was begun. After the fifth round of octreotide LAR, IGF-I was normalized. After the seventh round of octreotide LAR, the patient became pregnant. Bromocriptine and octreotide LAR were stopped, and desmopressin was continued. Successful delivery occurred at week 38 of pregnancy. The patient was discharged without any complications. Acromegaly is a disease caused by chronic GH hypersecretion, generally related to a somatotroph adenoma. Amenorrhea and menstrual irregularities are common in acromegaly. Pregnancy rarely occurs because chronic anovulation usually exists. When gonadotroph axis was preserved, the possibility of pregnancy in a woman of child-bearing age with acromegaly should be considered. (**J Korean Endocr Soc 25:56~60, 2010**)

Key Words: Acromegaly, Octreotide, Pregnancy

서 론

말단비대증은 일반적으로 성장호르몬분비세포를 가진 선종과 관련되어 만성적인 성장호르몬(GH)의 과다분비에 의해 발생하는 질환이다. 생식능력은 보통 뇌하수체 종양을 가진 환자에서 장애를 보이며 기능하는 호르몬의 과다분비에 의하거나 덩이효과로 인해 성선자극호르몬을 분비하

는 세포의 파괴 또는 정상 성선자극호르몬 세포와 뇌하수체줄기 모두를 압박함으로써 뇌하수체 기능 이상으로 불임이 발생하고 자궁 내 착상의 실패로 임신초기 유산되기도 한다[1,2]. 말단비대증의 30~40%에서 고프로락틴혈증을 동반하며 이에 대한 교정은 배란이나 수태를 가능하게 하는데 필요하다[3]. 최근 말단비대증에 대한 외과적, 내과적 치료의 발달로 말단비대증환자에게서 임신 및 출산의 빈도는 높아지고 있으나 이에 대한 자료는 한정되어 있는 실정이다. 또한 임신 중에 말단비대증환자에게서 사용되고 있는 소마토스타틴 제제와 요붕증 치료에 도움이 되는 desmopressin의 안정성에 대해서는 확실히 정립된 바 없다. 저자들은 말

접수일자: 2009년 7월 10일

통과일자: 2009년 9월 20일

책임저자: 박이병, 가천의대 길병원 내분비대사내과

단비대증 진단 후 경접형동 접근법으로 뇌하수체종양 제거술을 받고 요붕증이 발생하였으며 잔여종양이 남아 있어 지속형 소마토스타틴 유도제(octreotide LAR)와 desmopressin을 사용 중이던 환자에서 성공적인 임신과 출산을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 회

나이 및 성별: 33세, 여성

주 소: 희발월경

현병력: 희발월경, 월경통 및 자궁근종으로 인한 임신여부에 대한 평가 위해 산부인과에 내원하여 72 × 68 mm 크기의 근종이 커지는 양상이어서 고주파 자궁근종 용해술을 시행하였다. 수술 후에 양손이 커져 있었고 대약증 및 다모증이 관찰되어 내분비내과로 의뢰되었다.

과거력: 11년 전 제왕절개로 남아 분만한 산과력 있으며 1년 전 임신이 되었으나 자궁근종으로 경관확장자궁소파술을 시행하였다. 이외에 고혈압, 당뇨병 등의 과거력은 없었다.

진찰 소견: 급성이나 만성 병색을 보이지는 않았고 의식은 명료하였으며 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 84 회/분, 호흡 18회/분, 체온 36.9℃이었다. 신장은 164 cm, 체중 67.7 kg였다. 시야는 정상이었으며 흉부 및 복부 신체검사에서 특이소견은 없었다. 손가락 및 발가락이 커져 있었으며 대약증 및 다모증이 관찰되었다.

검사 소견: 입원 당시 혈액검사에서 백혈구 5,190/mm³, 혈색소 10.8 g/dL, 헤마토크리트 32.3%, 혈소판 342,000/mm³였다. 혈청 생화학검사에서 AST 12 IU/L, ALT 10 IU/L, 혈액요소질소(BUN) 7 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 4.1 mmol/L, 염화물 107 mmol/L이었다. 인슐린유사 성장인자-I (IGF-I)는 1,095 ng/mL (정상치 90~360 ng/mL)로 증가되

어 있었으며 75 g 포도당 부하에 의한 성장호르몬 억제 검사에서 성장호르몬은 기저치 26.39 ng/mL (정상치 0.17~4.15 ng/mL), 1시간 38.36 ng/mL, 2시간 44.16 ng/mL로 억제되지 않고 증가하는 역설반응을 보여 말단비대증으로 진단하였다. 100 µg 소마토스타틴에 의한 성장호르몬 억제 검사에서 성장호르몬 기저치 39.82 ng/mL, 3시간 9.71 ng/mL, 6시간 11.11 ng/mL로 50% 이상 억제되었으며 2.5 mg 브로모크립틴에 의한 성장호르몬 억제 검사에서도 성장호르몬 기저치 47.23 ng/mL, 3시간째 9.26 ng/mL으로 억제되었다. 또한 부신피질자극호르몬 121.74 pg/mL (정상치 10~60 pg/mL), 에스트라디올 28.72 pg/mL (정상치 11~69 pg/mL), 유리티록신 1.44 ng/dL (정상치 0.9~1.8 ng/dL), 삼요오드티로닌 101.80 ng/dL (정상치 80~200 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.77 µIU/mL (정상치 0.17~4 µIU/mL), 코르티솔 21.49 µg/dL (정상치 9.4~26 µg/dL), 프로락틴 47.98 ng/mL (정상치 2.7~19.7 ng/mL), 황체형성호르몬 4.27 mIU/mL (정상치 0.7~12 mIU/mL), 난포자극호르몬 4.36 mIU/mL (정상치 0.8~13.9 mIU/mL)로 프로락틴이 약간 증가된 소견 이외에 다른 호르몬 검사에서 이상소견을 보이지 않았다. 안과에 의뢰하여 검사한 시야검사에서 시야장애가 관찰되지 않았다.

영상의학 소견: 발 엑스선에서 두꺼워진 뒤꿈치 패드(heel pad), sella 자기공명영상(MRI)에서 1.8 × 1.5 cm 크기의 뇌하수체선종이 관찰되었다(Fig. 1A).

치료 경과: 경접형동 접근법으로 뇌하수체종양 제거술을 시행하였으며 수술 후 하루 소변량이 5 L 정도의 다뇨 및 다음 증상을 보이면서 혈장 삼투압 302 mOsm/kg이나 소변 삼투압이 94 mOsm/kg로 감소되어 있어 중추성 요붕증을 의심하였다. 바소프레신 15 U를 투여하여 증상이 호전되었으며, 그 후 Desmopressin (DDAVP) 코 분무 2회/일로 유지하였다. 이 후 브로모크립틴 1일 7.5 mg 투약 시작하였으며, 수술 2개월 후 IGF-I 515.07 ng/mL, 부신피질자극호르몬 67.10 pg/mL, 에스트라디올 36.35 pg/mL, free T4 1.42

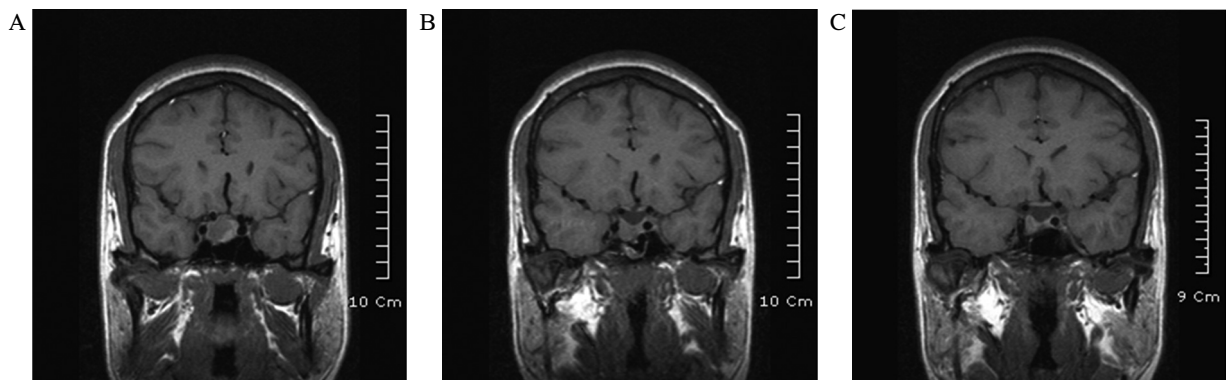


Fig. 1. Sella MRI showed pituitary adenoma. A. About 1.8 × 1.5 cm sized solid and cystic tumor was seen at the time of diagnosis. B. About 1 cm sized residual tumor was seen at right portion of pituitary gland after trans-sphenoidal pituitary tumor removal. C. Decreased residual pituitary adenoma (6 mm sized) with necrotic portion was seen after delivery.

Table 1. Combined pituitary function test after trans-sphenoidal pituitary tumor removal

| | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|--------------------|-------|--------|--------|--------|---------|
| Glucose (mg/dL) | 102 | 23 | 159 | | |
| GH (ng/dL) | 17.16 | 37.45 | 29.90 | 15.52 | 12.26 |
| Cortisol (ng/mL) | 17.79 | 17.02 | 22.25 | 18.95 | 12.65 |
| Prolactin (ng/mL) | 3.22 | 7.19 | 4.98 | | |
| TSH (μ IU/mL) | 2.48 | 12.00 | 10.00 | | |
| LH (mIU/mL) | 8.26 | 25.72 | 24.53 | | |
| FSH (mIU/mL) | 7.65 | | 7.53 | 7.82 | 6.79 |

FSH, follicle stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.

ng/dL, T3 116.90 ng/dL이었으며 복합 뇌하수체 자극 검사에서 성장호르몬, 코르티솔, 프로락틴, 갑상선자극호르몬, 황체형성호르몬에서는 특이소견을 보이지 않았으나 난포자극호르몬에서는 기저치에 비해 2 mIU/ mL 이상 증가하지 못하였다(Table 1).

추적 검사한 sella MRI에서 약 1 cm 크기의 잔여종양이 관찰되어(Fig. 1B) 브로모크립틴을 15 mg로 증량하고 매월 octreotide LAR 20 mg 투여를 시작하였다. Octreotide LAR 5회 투여 후 IGF-I 308.14 ng/mL로 정상화되었으며 GH 13.18 ng/mL로 진단 당시보다 감소되었다. 자기공명영상에서의 잔여종양은 계속 관찰되었으나 8 mm로 크기는 감소한 상태를 보였다. Octreotide LAR 7차 투여 후 임신반응검사 양성 및 초음파영상에서 약 임신 7주로 생각되는 2.08 cm의 태낭 관찰되어 octreotide LAR 및 브로모크립틴 중단하였으며 Desmopressin 코 분무는 간헐적으로 유지하면서 추적 관찰하였다. 7차 octreotide LAR 투여 시 시행한 성장호르몬은 14.82 ng/mL로 큰 변화는 없었으나 IGF-I은 636.6 ng/mL까지 증가하였고 이후 임신 중 GH와 IGF-I은 추적 검사하지는 않았다. 임신 38주 3일째 제왕절개로 2.97 kg의 남아를 출산하였으며 아파가 점수는 1분 9점, 5분에 10점이었다. 산모 및 남아는 합병증 없이 퇴원하였다.

출산 2개월 후 다시 추적 검사한 sella MRI에서 뇌하수체종양의 크기는 6 mm로 작아져 있는 상태였다(Fig. 1C). IGF-I 612.92 ng/mL, GH 16.64 ng/mL로 octreotide LAR 투여를 재시작 하였으며 드물게 야뇨 증세가 있어 간헐적으로 Desmopressin을 사용하면서 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

뇌하수체 종양이 생식능력에 지대한 영향을 미치는 것은 잘 알려진 사실이다. 말단비대증 환자의 약 30~40%가 고프로락틴혈증을 가지고 있으며[3], 고프로락틴혈증의 동반에 관계없이 1/3의 환자는 희발월경 및 유루증을 보인다[4]. 말단비대증 환자에서 임신 및 출산은 매우 드문 경우로 우리나라의 경우에도 이러한 증례가 2건 보고되어 있다[5,6]. 말단비대증에서의 불임은 동반되는 고프로락틴혈증으로 인

한 시상하부-뇌하수체-난소 축의 기능 이상을 가져오거나 과도한 성장호르몬의 분비로 인한 남성호르몬에 의한 것일 수도 있으며[1] 종양 크기의 증가로 인한 뇌하수체기능저하증과 감소된 성선자극호르몬 때문일 수도 있다[2]. 임신가능성은 종양 덩어리나 이의 절제 치료가 성장호르몬 계통을 과파하지 않았을 경우, 고프로락틴혈증이 정상화되었을 경우 보존될 수 있다[1,2]. 본 증례에서 환자는 희발월경을 주소로 내원하였으며 기저 호르몬 검사에서 프로락틴은 47.98 ng/mL로 상승되어 있어 경미한 고프로락틴혈증으로 진단하였다. 경접형동 접근법으로 뇌하수체종양 제거술을 시행하고 2개월 뒤 복합 뇌하수체 자극 검사에서 기저 프로락틴 수치는 3.22 ng/mL로 정상이며 갑상선자극호르몬유리호르몬에 의한 프로락틴 자극에서도 정상반응을 보였다(Table 1). 복합 뇌하수체 자극 검사에서 LH는 정상 반응을 보이고 FSH의 반응은 감소되어 있었으나 뇌하수체종양 제거 후에 정상적인 월경을 보여 시상하부-뇌하수체-난소 축의 기능 이상은 없었던 것으로 판단하였다.

일반적으로 정상 임신에서는 태반의 융합세포영양막에서 임신중기부터 태반성 성장호르몬이 분비되기 시작하여 임신 말기까지 상승한다. 이러한 형태의 성장호르몬은 고식적 방사선면역측정법으로 감지되지 않으며 특수한 항원결정인자를 사용하여야 한다. 그러므로 임신 중 성장호르몬의 과도한 생산이 의심될 경우 이는 임신과 연관되어 있지 않다. 그러나 IGF-I은 태반성 성장호르몬의 증가와 더불어 상승할 수 있기 때문에 임신한 말단비대증 환자에게서는 유용하지 않다[7]. 임신 중 성장호르몬과 IGF-I을 측정해본 연구를 보면 Cozzi 등[1]이 6명의 환자로부터 7건의 임신을 후향적 분석을 하였던 연구에서 임신 중 성장호르몬이 감소한 증례가 3예, 안정적으로 유지되었던 3예 및 감소하였던 1예를 보고하였고 IGF-I에서는 거의 정상 수치로 한 예에서도 증가하지 않았음을 관찰하였다. 또한 Takano 등[8]의 연구에서는 octreotide LAR를 임신 6주 때까지 사용하다 중단하였던 증례에서 성장호르몬과 IGF-I이 임신 중 안정적인 범위에서 머물렀던 예를 보고하였다. 이는 말단비대증에서 뇌하수체의 성장호르몬 분비가 완전한 자율성을 가지는 것이 아니고 태반성 성장호르몬에 의한 음성피드백기전에 부분적으로 감

수성이 있었을 가능성이 있다[1]. 본 증례에서 7차 octreotide LAR 투여 시 측정된 IGF-I가 증가되었던 것은 임신 초기였으므로 태반성 성장호르몬에 의한 영향으로 고려하기에는 어려운 점이 있다. 또한 임신 중에 IGF-I의 양상을 관찰하지 못해 한계가 있으나 출산 후 IGF-I와 GH를 볼 때 비록 높아져 있었으나 안정된 상태로 유지되었을 것이라 판단된다. 태반성 성장호르몬은 박동성으로 분비되는 뇌하수체의 성장호르몬과 달리 지속적으로 분비가 되며 말단비대증에서 갑상선자극호르몬유리호르몬(TRH)에 70%의 환자가 반응하는 반면 태반성 성장호르몬은 TRH에 반응하지 않는다는 특징이 있으며 출산 후 24시간 이내에 검출되지 않을 정도로 감소된다[3].

정상 임신에서 임신초기에 뇌하수체는 45%까지 크기가 커지게 되며[9] 이는 임신 중 에스트로겐 수치가 상승하면서 프로락틴의 합성을 증진시키고 모체의 프로락틴 증가는 프로락틴분비세포의 증가와 맞물려 뇌하수체는 커지게 된다. 이론적으로 이러한 변화로 인해 선종을 가진 환자에게서는 선종 크기 증가가 종양 자체의 크기 증가, 출혈 및 경색을 발생할 수 있다. 24명의 환자 중 4명(17%)에서 임신이 말단비대증을 악화시킨 증례를 관찰하였으나[2] 임신이 불가능할 만큼의 위험을 가진 것은 아니었다.

Vasopressinase의 활성도 증가로 발생한다고 알려진 임신성 요붕증에서 DDAVP 사용은 산모와 태아 모두에게 안전하다고 보여진다[10]. 전체 임신 기간 동안 DDAVP를 사용하였던 29명의 환자에서 3예의 자궁 내 성장 지연과 1예의 선천 기형을 제외하고는 정상이었음을 보고하였다[11]. 본 증례에서 뇌하수체종양 제거술 후 요붕증이 발생하였으며 DDAVP를 사용하면서 증상 호전되었으며 임신 당시에는 DDAVP를 간헐적으로 사용하였다.

말단비대증의 치료는 브로모크립틴, 옥트레오타이드 등의 약물치료 및 외과적 수술 등을 시행할 수 있다. 도파민 촉진제인 브로모크립틴의 사용은 1,335명 중 1,410회의 임신에서 임신초기에 브로모크립틴을 사용하였던 예를 분석하여 임신 중 사용이 태아에게 위험을 증가시키지 않는다는 것을 보여주었다[12]. 또한 브로모크립틴을 복용한 53명의 산모로부터 태어난 64명의 태아에 대해 9년까지의 추적관찰에서 약물의 부작용은 관찰되지 않았다[13]. 소마토스타틴 유도체인 옥트레오타이드는 임신 시 사용에 안전성이 확립되지는 않았으나 Fassnacht 등[14]은 전체 임신 기간 동안 매달 20 mg의 octreotide LAR를 사용하였으며 태아는 자궁 내 성장지연을 21주에 보였으나 특이한 형태학적 기형은 관찰되지 않았다는 보고를 하였다. 이 보고에서 출산 시 탯줄에서 채취한 혈액 내 octreotide 수치는 353 pg/mL였으며 모체의 수치는 1,009 pg/mL였다. 또한 태아의 TSH와 IGF-I은 정상이었다. 이는 octreotide가 모체-태아 간 이동을 하고 있음을 보여주나 태아의 소마토스타틴 수용체가 즉시 기능적이

되지는 않음을 시사하고 정상 TSH와 IGF-I가 이를 뒷받침해주고 있다. 그러므로 임신 시 octreotide를 사용하는 것은 태아에게 어떤 부작용을 일으키지는 않는다고 생각된다. 그러나 전체 임신 기간 동안 octreotide를 사용하였던 증례가 많지 않은 실정이다. 외과적 수술은 임신 중에 시행하였을 경우 마취의 영향으로 자연유산의 위험이 높아진다[15]. 그러나 임신 중 경첩형동 접근법으로 뇌하수체종양 제거술을 하였을 경우에 대해서는 연구가 없는 상태이다.

현재까지의 보고와 연구결과를 종합하여보면 말단비대증 환자에서 시상하부 뇌하수체-난소 축의 기능이 보존된 경우 가임기 여성의 월경주기가 소실되면 임신반응검사가 추천되며 계획된 임신이라면 GH와 IGF-I를 조절하여 안정된 상태에서 임신을 하도록 하는 것이 바람직할 것이다. 또한 예측하지 못한 임신이라면 임신이 확인되었을 경우 내과적 치료를 중단하고 시야 장애 유무를 보아가며 관찰하여야 하고 IGF-I보다는 GH의 증가를 임신 중에는 더 의미 있게 지켜봐야 할 것이다. 뇌하수체 종양의 크기가 크거나 GH, IGF-I 수치가 안정화 되지 않은 상태에서는 내과적 치료를 임신 중 유지하는 것이 태아에게 큰 영향을 미치지 않을 가능성이 높으나 산모에게 치료로 인해 발생할 수 있는 부작용에 대한 설명이 필요하다. 또한 출산 시에도 뇌하수체 거대선종과 같이 뇌하수체 종양의 출혈이나 경색의 가능성이 있다면 제왕절개가 추천된다. 본 증례에서는 환자는 임신 전 뇌하수체 종양 절제 후 뇌하수체 종양의 크기가 8 mm로 크지 않아 임신이 확인된 후 octreotide LAR와 브로모크립틴을 중단하고 추적 관찰하면서 출산하였으며 임신 중에도 당뇨병이나 심혈관계 합병증은 관찰되지 않았던 환자이다. 또한 태아도 출산 후 현재까지 특이한 합병증이나 기형은 관찰되고 있지 않다.

요 약

저자들은 말단비대증 진단 후 경첩형동 접근법으로 뇌하수체 종양 제거술을 받았으며 이후 요붕증이 병발하여 브로모크립틴과 Desmopressin을 사용하였고 잔여종양으로 매월 octreotide LAR 투여 중이었던 환자에서 성공적인 임신과 출산을 경험하였다. 말단비대증에서 임신과 출산은 매우 드문 예로 이는 고프로락틴혈증이나 성선자극호르몬의 감소로 불임이 발생할 수 있다. 그러나 시상하부 뇌하수체-난소 축의 기능이 보존된 경우에 가임기 말단비대증 여성에게서 임신반응 검사는 월경주기의 소실이 있을 경우 시행하여야 하며 임신이 확인된 경우 말단비대증의 뇌하수체 종양의 크기 변화나 GH의 변화를 관찰하여 말단비대증의 활동성 평가 및 그에 따른 관리가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M: Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 155:279-284, 2006
2. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S: Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:727-731, 1998
3. Molitch ME: Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13:S38-S44, 2003
4. Mozas J, Ocón E, López de la Torre M, Suárez AM, Miranda JA, Herruzo AJ: Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with somatostatin analog (octreotide) prior to surgical resection. *Int J Gynaecol Obstet* 65:71-73, 1999
5. Lee KW, Lee SK, Chung YS, Kim HM, Hwang KJ, Kim YJ, Hong EK, Chae BN, Seo YJ, Cho HK: A case of acromegaly first diagnosed in pregnancy. *J Korean Soc Endocrinol* 14:148-152, 1999
6. Choi H, Lee Y, Chung IH, Koh JH, Kim MJ, Shin YG, Chung CH: A case of two consecutive deliveries in a woman with acromegaly. *Korean J Med* 67:662-666, 2004
7. Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K: An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 274:171-173, 2006
8. Takano T, Saito J, Soyama A, Ito H, Iizuka T, Yoshida T, Nishikawa T: Normal delivery following an uneventful pregnancy in a Japanese acromegalic patient after discontinuation of octreotide long acting release formulation at an early phase of pregnancy. *Endocr J* 53:209-212, 2006
9. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ: Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85:217-220, 1988
10. Ray JG: DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 53:450-455, 1998
11. Källén BA, Carlsson SS, Bengtsson BK: Diabetes insipidus and use of desmopressin (Minirin) during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 132:144-146, 1995
12. Turkalj I, Braun P, Krupp P: Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 247:1589-1591, 1982
13. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y: Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 22:239-246, 1985
14. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B: Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:411-415, 2001
15. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr, Wu ML, Whitcher C: Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 138:1165-1167, 1980