

ผู้จัดทำ

นางสาว กัทธาภรณ์ จุริกันนท์ 6029640288

นาย ชัยภัทร เสรมฐ์ประภา 6029640064

นางสาว แคลร์ โกมารภักจ 6029040049

นางสาว ฉิชา มนเทียรอาสน์ 5829640043

นาย ชยนันต์ กิรสว่างพร 6029640320

นางสาวฐิติรัชย์ จลลรัศนาภรณ์

Case: ชายไทย อายุ 31 ปี

ภูมิลำเนา: สระบุรี

สิทธิ์การศึกษา: ประกันสุขภาพถ้วนหน้า รพช.เสาไห้

อาชีพ: รับจ้าง

Chief complaint: ต้วใหญ่ขึ้น 4 years PTA

Present illness:

4 years PTA สังเกตว่าตัวเองต้วใหญ่ขึ้น โดยเฉพาะมือและเท้า รูปร่างและหน้าตาเปลี่ยนไป โหนกคิ้วหนา กรามใหญ่ขึ้น

ต้องเปลี่ยนขนาดแหวนและรองเท้า

(รองเท้าจากเบอร์ 40 > 46 น้ำหนักขึ้นประมาณ 15 kg/4 years (70 > 95 kg))

มีรู้สึกอยากอาหารมากขึ้น ทานอาหารวันละ 3 มื้อ มีรู้สึกปัสสาวะมากและดื่มน้ำมาก ปัสสาวะวันละมากกว่า 10 ครั้ง เป็นตอนกลางคืน 3 ครั้ง/คืน
ดื่มน้ำวันละ 3-4 L

มีนอนกรน แต่ไม่เคยตรวจว่าหยุดหายใจตอนกลางคืนหรือไม่

ไม่มีอาการชา ใต้ก้นปกติ ไม่มีน้ำหนักไหลจากหัวนม หน้าอกไม่ใหญ่ขึ้น ความรู้สึกทางเพศปกติ มี morning erection

ไม่มีอาการท้องผูกหรือท้องเสีย ไม่มีขี้ร้อน/ขี้หนาว ไม่มีรู้สึกหุดหิดง่วง ไม่มีใจสั่น ไม่มีขี้าง่ายตามร่างกาย ไม่อ่อนแรง ไม่อ่อนเพศ ไม่มีตามัว

ไม่มีเดินชนสิ่งของ ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน

Past History:

อายุ 19-20 ปี มีเสียงแตก มีหนวด มีขนขึ้นที่รักแร้ อวัยวะเพศ อันตะมีขนาดใหญ่ขึ้น

UD: insulin-dependent DM, HT, DLP

History of DKA with seizure 1 month PTA

Current medication:

Glargine 60 u sc hs

Novorapid 28-28-28-2 u sc ac

Atenolol (50) 1 tab po pc

Amlodipine (5) 2 tab po pc

Simvastatin (40) 1 tab po hs

No food or drug allergy
Socially alcohol drinking
Smoking 8 pack-years
Denied history of herbal and steroidal supplement

Family History:

Paternal height 160 cm
Maternal height 160 cm
Mid-parental height 166.5 +/- 8 cm

ปฏิเสธโรคทางพันธุกรรม Gigantism, Acromegaly ในครอบครัว

ปฏิเสธโรคเนื้องอกและมะเร็งในสมอง/ต่อมใต้สมอง ในครอบครัว

ปฏิเสธโรคฮอร์โมนผิดปกติในครอบครัว

Developmental history:

puberty at 19-20 เดือนแรก มีหนวด ขนขึ้น อ้วนจะมีขนาดใหญ่ขึ้น ความรู้สึกทางเพศปกติ ขนที่อวัยวะเพศ หน่ออกและรักแร้ ขึ้นตามปกติ
ไม่ทราบ developmental history ของบิดา

Physical examination:

V/S: BP 133/82 PR 110 (regular) RR 18 BT 36.2 Ht = 175 cm BW = 95 kg BMI = 31
GA: Obese, good consciousness, no pallor, no jaundice, no cushingoid appearance, no gynecomastia no cutis verticis gyrata, prognatism, frontal bossing, widen teeth, big nose , big lip, skin tag+ve ,no oily skin, no acne, no tongue identification, no acanthosis nigricans
HEENT: no pale conjunctiva, anicteric sclera, widening teeth, prognathism, thyroid gland not enlarged
CVS: normal S1 and S2 heart sound, no murmurs
RS: clear and equal breath sound both lungs, no adventitious sound
Abd: no purplish striae, no distension, soft, not tender, liver and spleen can't be palpated, no palpable mass
Ext: large hands and feet, phalen test and tinel sign negative, no rash, acanthosis nigricans
Neu: alert, E4V5M6, sensory intact, motor 5/5 all extremities, cranial nerves grossly intact

Eye	Right	Left
VA	sc 20/40-2 scPH 20/30	sc 20/25-2 scPH NI
RAPD	Negative	Negative
EOM	Full	Full
Pupil	3mm RTL	3mm RTL
Tonometry	19	16
Lid/Lash	no MGD , no trichiasis	no MGD , no trichiasis
Conjunctiva	not injected	not injected
Cornea	clear	clear
A/C	deep, no cell	deep, no cell
Iris	no iris atrophy	no iris atrophy

Lens	clear	clear
Fundus C:D	0.3 pink/sharp no pale	0.3 pink/sharp no pale
CTVF 30-2	WNL	WNL
Color test	WNL	WNL

Patient before symptoms:



Patient at ward:





Pertinent Findings:

1. Concerning growth speed
2. Significant weight gain
3. Increased intake
4. Urinary frequency and nocturia
5. Changes in facial features
6. Obesity
7. Frontal bossing, prognathic jaw
8. Large hands and feet
9. Enlargement of acral body parts
10. Late onset puberty
11. Post-puberty growth
12. Poorly controlled DM

Problem List:

- Acromegaly
- U/D: DM, HT

Differential diagnoses:

เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะ acromegaly มานาน 4 ปี โดยที่ไม่มีประวัติคนอื่นตัวสูงหรือตัวโตในครอบครัว, สาเหตุที่เป็นไปได้มากที่สุดจึงมาจากการสร้าง growth hormone ที่มากผิดปกติจากก้อนที่สร้าง growth hormone โดยตรงหรือก้อนที่สร้าง growth hormone-releasing hormone โรคที่เป็นไปได้มากที่สุดในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่

Excessive growth hormone

- Pituitary adenoma: Acidophilic adenoma
 - คิดถึงโรคนี้มากที่สุดเนื่องจาก pituitary adenoma เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดที่ทำให้เกิด acromegaly และอายุอยู่ในช่วง 30-50 ปี โดยชนิดของ adenoma นั้นเป็น acidophilic adenoma เนื่องจากมีการสร้าง growth hormone ใน functioning pituitary adenoma นั้น prolactin-producing type สามารถพบได้บ่อยที่สุด คนไข้ไม่มีภาวะ bitemporal hemianopia

ซึ่งอาจเป็นข้อสันนิษฐานหรือแก้อนอาจจะเล็กหรือโตไปทางอื่นทำให้ไม่มี mass effect ต่อ optic chiasm

- **Pituitary Carcinoma**

- คิดถึงโรคนี้อาจจะมาจาก pituitary carcinoma ส่วนใหญ่เป็น functioning แต่สามารถพบได้น้อย ร่วมกับการดำเนินโรคที่ช้าในผู้ป่วยรายนี้ ทำให้คิดถึงน้อยลงเนื่องจาก pituitary carcinoma มักดำเนินโรคเร็วภายใน 1-2 ปีและควรมีอาการ bitemporal hemianopia ร่วมด้วย

- **Extrapituitary tumor: pancreas, lung, ovary, breast**

- สาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิดภาวะ acromegaly ได้คือ extrapituitary tumor ซึ่งอาจสอดคล้องกับการที่คนไข้ไม่มีอาการทางสายตา แต่เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อยมากจึงคิดถึงน้อย

Excessive growth hormone-releasing hormone

- **Hypothalamic hamartoma**

- Hypothalamic hamartoma เป็น congenital anomaly ที่อาจทำให้เกิดภาวะ acromegaly ได้แต่ควรที่จะมีอาการในช่วงอายุน้อยกว่านี้และมักมาด้วยชักตั้งแต่วัยเด็ก หรือ precocious puberty จึงคิดถึงน้อย

- **Ectopic GHRH: carcinoid, SCLC, pheochromocytoma, etc.**

- เช่นเดียวกับ extrapituitary tumor สาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิดภาวะ acromegaly คือ ectopic GHRH-producing tumor ซึ่งอาจสอดคล้องกับการที่คนไข้ไม่มีอาการทางสายตา แต่เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อยมากจึงคิดถึงน้อย

Investigation:

Laboratory Investigation

	Level	Normal Range
Growth Hormone	4.566	0.003-0.971 ng/mL
IGF-1	896	58-537 ng/mL
HbA1c	10.6	4-6%
FBS	156.45	74-106 mg/dL
Morning Cortisol	20	5-25 mcg/dL

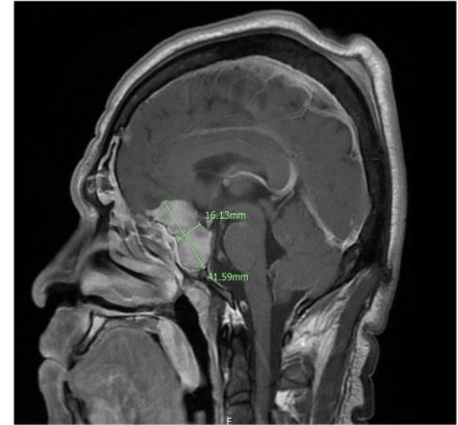
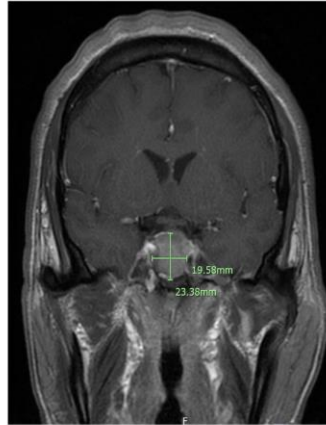
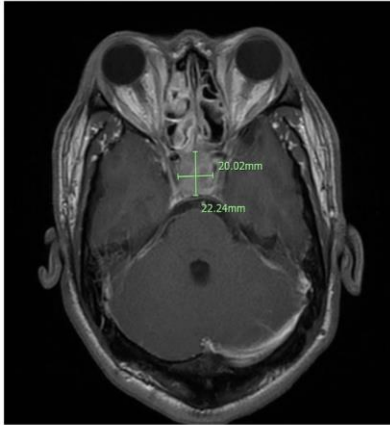
ACTH	56	10-60 pg/mL
------	----	-------------

	Level	Normal Range
Testosterone	1.29	3-10 ng/mL
FSH	3.98	0.003-0.971 ng/mL
LH	2.96	58-537 ng/mL
FT4	1.17	0.93-1.17 mg/dL
TSH	1.08	0.27-4.2 mg/dL
Prolactin	24.4	0-20 ng/mL

Urinalysis

	Level	Normal Range
Sp.gr.	1.035	1.005-1.03
pH	6.5	6-7.5
Glucose	negative	-
Ketone	negative	-

MRI Brain T1 with Contrast



Diagnosis:

Pituitary macroadenoma grade IIIA

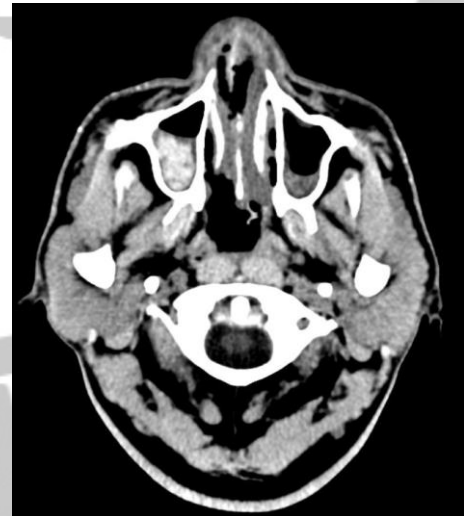
Management:

Medical management:

- Somatostatin analogue: Octreotide
- GH receptor antagonist: Pegvisomant
- Dopamine agonist: Cabergoline

Surgical management is indicated in patients with mass effect (especially visual field deficit), pituitary apoplexy, excessive hormones uncontrolled by medication. This patient had symptoms of excessive growth hormone, which was uncontrolled by medication.

- Endoscopic endonasal transsphenoidal approach with tumor removal



Knowledge

Epidemiology

- Acromegaly affects around 6-8/1,000,000/year and the mean age of diagnosis is 40-45 years and affects males and females equally.

Signs and Symptoms

- Symptoms of pituitary tumors include headache, cranial nerve palsies, and visual disturbances from the direct compression of the mass. The visual field defects are commonly bilateral hemianopsia.
- Pituitary tumors result in changes of pituitary function, most somatotroph (anterior pituitary) macroadenoma causes decreased secretion of pituitary hormones.
 - Gonadotropins are most commonly affected:
 - Female: resulting in estrogen deficiency, causing possible menstrual dysfunction (amenorrhea/oligomenorrhea), galactorrhea, hot flashes, or vaginal atrophy.
 - Male: erectile dysfunction, loss of libido, decreased facial hair, decrease in testicular volume.
 - GH/IGF-1 excess (Acromegaly)
 - Acromegaly has a slow progression, taken an average of 12 years from the onset of symptoms till diagnosis.
 - Overgrowth of connective tissue, cartilage, bone, skin, and visceral organs.
 - Characteristic findings such as enlarged jaw (macrognathia), tongue, nose, and frontal bones leading to spreading of the teeth. The patient may experience malocclusion. Symptoms may include deepening of the voice, sensing the continuous enlargement and swollen hands and feet, resulting in increasing shoe/glove/ring size. However, the change rate occurs so slowly that very few patients seek medical attention.
 - Possible manifestations include: carpal tunnel syndrome, kyphoscoliosis, acanthosis nigricans, hirsutism, hepatosplenomegaly, goiter, and enlarged adrenal glands.
 - Systemic complications: cardiovascular disease, sleep apnea, metabolic disorders, and colon neoplasia.
 - Possible cardiovascular abnormalities include hypertension, LVH, and cardiomyopathy, valvular regurgitation.
 - Growth hormone may cause abnormal levels on insulin and may cause the person to develop type 2 diabetes mellitus.
 - Untreated sleep apnea may be associated with high blood pressure, irregular heartbeats, irritability, or even anxiety.

Ddx

- Pituitary Carcinoma
 - Rare pituitary tumor that is rather not contagious with the primary stellar tumor and/or a pituitary tumor that has metastasized to sites distant from the pituitary. Common primary sites include breasts and lungs. Pituitary carcinoma is usually difficult to be diagnosed as it often behaves like a benign one.
- Hypothalamic Hamartoma

- Rare tumor-like malformations that occur during fetal development and are present at birth. Patients usually present with either central precocious puberty or epilepsy. Those with precocious puberty, symptoms may occur as early as one to three years of age.
- Ectopic Secretion of GHRH
 - Rare cause of Acromegaly. It is caused by GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) secretion from neoplastic tissue acting on pituitary somatotrophs, leading to an increase in Growth Hormone secretion.

Ix

1. Laboratory investigation

When acromegaly is suspected, the recommended laboratory investigation is the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. Elevated IGF-1 levels (for age and gender) suggest acromegaly. To confirm the diagnosis, the growth hormone suppression test can be done by doing the oral glucose tolerance test (OGTT), followed by measuring the growth hormone (GH) level. If the GH level falls below 1 ug/dL after 2 hours of glucose administration, the diagnosis of acromegaly can be made. Other pituitary hormones such as cortisol, ACTH, testosterone, FSH, LH, TSH, prolactin can also be measured to rule out any other abnormalities.

2. Imaging studies

MRI brain with contrast is the imaging modality of choice after laboratory investigations have been confirmed since it allows for a more clear visualization of soft tissue and its vascular supplies.

In addition to laboratory investigation and imaging studies, visual field testing should also be done in case of optic chiasm involvement.

Management

1. Non-surgical Management

Indication

- Unacceptable surgical risk / refuses surgery / adenomas that are. Unlikely to be cured surgically
- Used when surgery alone has not reduced GH and IGF-1
 - a. Somatostatin analog :
 - i. **Octreotide 20 mg IM once a month** then monitor IGF-1 level at 2 months (can be increased up to 30 mg then 40 mg a month)
Octreotide 40-80 mg/day po BID (IM has better results)
 - ii. **Lanreotide 60 to 120 mg SC q 4-6 wks**
 - iii. **Pasireotide** - causes hyperglycemia

S/E : mostly are well-tolerated, 1/3 of patients have nausea, abdominal discomfort, bloating, loose stool during 1st week then subsides. It also increases risk of gallstone diseases

b. Growth hormone receptor antagonist :

- i. **Pegvisomant 10 mg SC OD as initial dose**
- ii. Dose should be adjusted in 5 mg increments to maximum of 30mg/day
- iii. Must monitor IGF-1 not GH q 4-6 wks
- iv. LFT must also be monitored q 6 months (if more than threefold elevated - drug should be discontinued)

Combined therapy was not clearly better than pegvisomant alone. In addition, the combination therapy, seems to be associated with transaminase elevations than either alone.

c. Dopamine agonist : Cabergoline (does not work as well as somatostatin analogs)

- i. **Cabergoline 0.5 mg once a week / 0.25 mg twice a week**
- ii. Dose can be increased to 1 mg twice a week
- iii. Can be used as primary therapy in patients who have only a mild elevation of IGF-1, a small adenoma, is not a good candidate for surgery, and refuses monthly injections of a somatostatin analog.
- iv. Or can be used in combination with somatostatin analog

S/E : Nausea, light headedness, mental foginess

note High dose of cabergoline used in Parkinson disease have been associated with valvular heart disease, but the lower doses used for lactotroph adenomas have not.

2. Surgical Management

Indication

- Mass effect (esp. visual deficit)
- Pituitary apoplexy (vision loss, sudden onset headache, alteration of consciousness, pituitary hormone dysfunction)
- Excessive hormone uncontrolled by medication

Surgery techniques

- Transsphenoidal approach is recommended

Complications :

- Pituitary hormone deficiency.
- Other: central diabetes insipidus (2%), cerebrospinal fluid rhinorrhea (2%), and meningitis (2%)

3. Radiation therapy

a. **Stereotactic radiosurgery (SRS)**

b. **Fractionated radiation therapy**

- i. Is the delivery of radiation therapy in multiple, small, daily doses, usually five days a week for five to six weeks
- c. For patients who have undergone RT, we suggest annual pituitary hormone testing to detect hypopituitarism, which is common post-RT.
- d. Other delayed radiation effects - cerebrovascular disease and cranial nerve palsies, loss of vision, memory deficits. I (Rare S/E and only occur when dose is high)

Indication

- Disease is not controlled by surgery or medical therapy

References:

1. Winn, H. R., & Youmans, J. R. (2023). Youmans & Winn Neurological Surgery. Elsevier.



THE UNIVERSITY OF TEXAS AT AUSTIN
NEUROSURGERY