



REVISIÓN

Acromegalia y tumores asociados: ¿qué debemos saber los gastroenterólogos?



María del Rosario Calderón^{a,*}, Elvira Delgado^b y Francisco García Campos^c

^a Servicio de Digestivo, Hospital Zumárraga, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Digestivo, HUA, Álava, España

^c Servicio de Digestivo, Policlínica San José, Álava, España

Recibido el 17 de julio de 2015; aceptado el 4 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Acromegalia;
Neoplasias;
Hormona del
crecimiento;
Adenomas
colorrectales;
Cáncer colorrectal

KEYWORDS

Acromegaly;
Neoplasms;
Growth hormone;
Colorectal adenoma;
Colorectal cancer

Resumen La acromegalia es un síndrome clínico producido por la secreción excesiva de hormona del crecimiento. Conlleva una gran morbilidad y un aumento significativo de la mortalidad, principalmente por complicaciones cardiovasculares, respiratorias, así como un aumento en la prevalencia del cáncer. La mortalidad se equipara a la de la población general cuando se consigue la curación de la enfermedad, esto es, la normalización analítica de los valores de IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina tipo I) y hormona del crecimiento. No todos los tumores asociados a esta entidad son subsidiarios de programas coste-efectivos para su diagnóstico temprano. La mejor estrategia terapéutica y de seguimiento en estos pacientes es el conocimiento por el médico responsable de la morbimortalidad asociada a esta entidad, adelantándonos en muchos de los casos al curso evolutivo esperable.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Acromegaly and associated tumours: what should gastroenterologists know?

Abstract Acromegaly is a clinical syndrome caused by the excessive production of growth hormone. It is associated with high morbidity and significantly increased mortality, mainly due to cardiovascular and respiratory complications, and cancer. Mortality is reduced to that of the general population following successful treatment, in other words, when insulin-like growth factor (IGF-I) and growth hormone values return to normal levels. Not all tumours associated with this syndrome benefit from cost-effective early diagnosis programmes. An in-depth knowledge on the part of clinicians of the morbidity and mortality associated with acromegaly, allowing them in many cases to anticipate the expected clinical course of the disease, is the best therapeutic and follow-up strategy in these patients.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: txaro@bizkaia.eu (M.R. Calderón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.12.009>

0210-5705/© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de hormona del crecimiento (GH), que se inicia después del cierre de los cartílagos de conjunción.

Cuando el aumento de secreción acontece mientras estos permanecen abiertos se origina el *gigantismo*.

Aunque el conocimiento de la enfermedad es muy antiguo, fue Pierre Marie quien en 1886 acuñó el término «acromegalia», que deriva del griego *acros* (extremo) y *megas* (grande).

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen una esperanza de vida entorno a los 60 años¹⁻³, siendo la mortalidad el doble o el triple de la esperada⁴, principalmente por los trastornos metabólicos, respiratorios, cardiovasculares y cerebrovasculares que asocia⁵⁻⁸. Está aumentado además, el riesgo de neoplasias en multitud de órganos, como son el tracto digestivo, el pulmón, mama, próstata, riñón y cerebro¹⁰⁻¹⁷. Los tumores benignos son más frecuentes que los malignos^{14,18}.

Epidemiología

La acromegalia, es una enfermedad rara, con una incidencia de 3 a 6 nuevos casos por millón de habitantes y año^{4,8}. Presenta igual frecuencia en ambos sexos y la edad al diagnóstico es de 40 años en el hombre y 45 en la mujer.

Etiopatogenia

La causa del síndrome acromegálico es la producción excesiva de GH de forma crónica y prolongada. Mas del 99% de los casos de acromegalia se deben a un tumor hipofisario secretor de GH^{19,20}.

El porcentaje restante corresponde a la secreción extrahipotalámica-hipofisaria de GH, por tumores generalmente neuroendocrinos, o por la secreción ectópica del factor estimulador de GH (GHRH). Estos tumores productores de GHRH son los denominados GRFoma, siendo en la mayoría de los casos de origen pulmonar (47-53%) o pancreático (29-30%), y menos frecuentemente de origen en el intestino delgado (8-10%)²¹⁻²³.

Los adenomas hipofisarios secretores de GH son tumores relativamente frecuentes, representando el 30% de los tumores de la hipófisis, pudiendo ser productores de GH exclusivamente, o adenomas mixtos, que segregan GH y prolactina, siendo estos últimos menos frecuentes. El 75% de los casos se trata de macroadenomas, tumores mayores de 10 mm siendo el tamaño más voluminoso y el comportamiento más agresivo en los pacientes más jóvenes.

Los carcinomas hipofisarios productores de GH son muy raros diagnosticándose por la presencia de metástasis en meninges, hígado, huesos o ganglios linfáticos²³.

Fisiopatología

Recordemos, que la liberación de GH en el adulto es muy escasa, y mantiene el carácter pulsátil predominantemente nocturno de los periodos de crecimiento. En la acromegalia, la secreción de GH en 24 h está aumentada (por encima de 2 µg/l), conservándose el carácter pulsátil y el

pico nocturno, no produciéndose la inhibición de GH y apareciendo, en algún caso, elevación paradójica en respuesta a la glucosa²⁴ (fig. 1).

Los agentes dopaminérgicos, entre ellos la bromocriptina, en individuos sanos estimulan la GH, mientras que en el paciente acromegálico, la inhiben.

La hipersecreción de GH ocasiona la elevación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y la acción antiinsulínica de la GH, agrava la diabetes mellitus preexistente o favorece su aparición.

Diagnóstico

Para el diagnóstico bioquímico, las determinaciones aleatorias de GH no deben utilizarse, pues existen múltiples situaciones clínicas distintas a la acromegalia que pueden cursar con concentraciones anormales de GH: toma de estrógenos, hipoglucemia, insuficiencia renal, etc.²¹.

El diagnóstico se basa en la demostración de la excesiva producción de GH durante las 24 h, o de las alteraciones en la dinámica de excreción.

Se dispone de dos pruebas para la determinación selectiva: la determinación de IGF-I y la supresión de lamsecreción de GH con la sobrecarga oral de glucosa. Se confirma el diagnóstico de la enfermedad cuando se confirman niveles de IGF-I por encima de los valores normales para edad y sexo, y cuando la determinación de GH tras sobrecarga oral de glucosa es mayor de 2 µg/l (fig. 2).

La medida de concentración de IGF-I se correlaciona con la actividad de la enfermedad, siendo esta determinación la utilizada en la práctica clínica para monitorización de la enfermedad. Se considera el tratamiento como curativo, cuando se alcanzan niveles normales de IGF-I y la GH se reduce por debajo de 2 µg/l tras la sobrecarga oral de glucosa. Cuando se consiguen estos niveles, la morbilidad se iguala a la de la población general.

La determinación de GHRH en plasma tiene interés solo si se sospecha una fuente ectópica del mismo.

La RM es la técnica morfológica de elección en el estudio de tumores hipofisarios. De acuerdo con los hallazgos neurorradiológicos se realiza la clasificación de los tumores como localizados (estadio I microadenoma y estadio II macroadenoma) o invasores (estadio III y IV).

Ante la sospecha de una secreción ectópica de GHRH, debe realizarse una TAC toracoabdominal, estudio digestivo, ecoendoscopia y arteriografía²⁵.

Tanto la clínica como la morbilidad de la acromegalia, se deben al efecto masa del tumor hipofisario y a la hipersecreción de la GH.

Clínica

Los síntomas suelen presentarse de forma insidiosa, con cambios que frecuentemente pasan desapercibidos por lo que pueden transcurrir más de 10 años desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico²⁶.

La cefalea, es más frecuente que en otro tipo de adenomas hipofisarios. En caso de tumores invasivos, pueden aparecer hemianopsia e incluso rinorrea.

Al encontrarse cerrados los cartílagos de conjunción cuando comienza la hipersecreción de GH, no existe la posibilidad de crecimiento longitudinal, originándose un

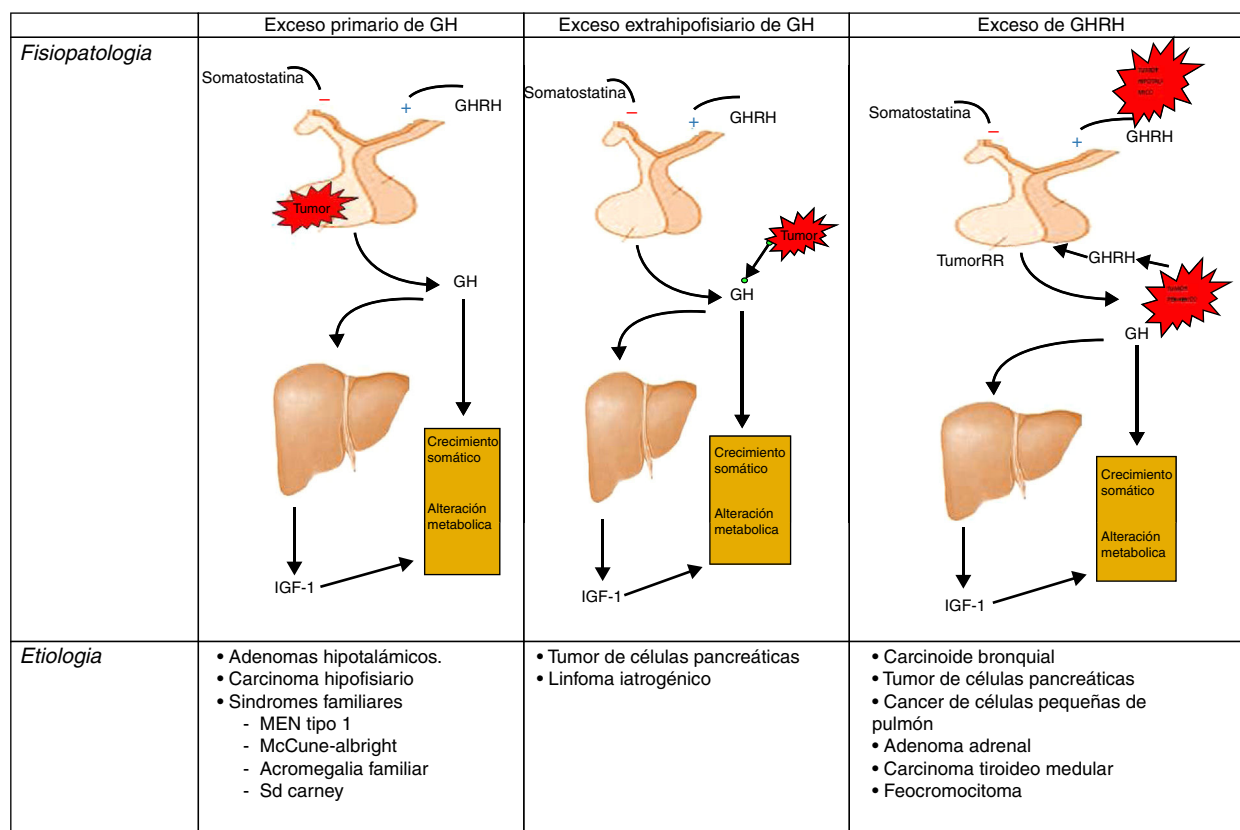


Figura 1 Diferentes orígenes de la hipersecreción de GH. Tomada y modificada de Rúa et al.²¹.

aumento de los tejidos blandos inicialmente y de las porciones extremas del esqueleto posteriormente. Nariz, labios, orejas, lengua, manos, pies, mandíbulas y arcos supraciliares y cigomáticos experimentan un crecimiento progresivo, dando lugar al aspecto facial característico. El crecimiento laríngeo confiere «voz cavernomatosa». El grosor de la piel aumenta, existe hipersudoración y frecuentemente aparecen lesiones cutáneas hiperpigmentadas o moluscosides (*skin tags*). El síndrome del túnel carpiano aparece en el 30-58% de estos pacientes. Tras el tratamiento efectivo, se produce regresión de los tejidos blandos, persistiendo las deformidades óseas.

La HTA es de tres a cuatro veces más frecuente que en la población general, padeciéndola un tercio de los pacientes acromegálicos y debiéndose a que la GH favorece la retención de sodio por efecto directo sobre la bomba renal. Alrededor de un tercio de los pacientes presenta afectación cardíaca por hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo e hipertrofia septal asimétrica²⁷. Esta afectación se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad. A pesar de todo, solo el 15-20% de los enfermos presenta sintomatología cardíaca en forma de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias²⁸.

El 60% de los pacientes presentan apnea del sueño, fundamentalmente por obstrucción de las vías aéreas superiores, aunque puede tener también un origen central¹².

En relación a la afección endocrina asociada, un 3-7% de estos pacientes presenta bocio multinodular, en general no tóxico siendo el hipertiroidismo, infrecuente²⁹.

Entre el 25 y el 60% de las acromegalias presentan alteraciones del metabolismo hidrocarbonatado en forma de

resistencia a la insulina, pero solo un 10-20% de estos pacientes desarrollará diabetes mellitus clínica³⁰.

La insuficiencia anterohipofisiaria por compresión tumoral es rara. Se afecta en primer lugar la secreción de PRL, con una hiperprolactinemia que ocasionalmente puede cursar con galactorrea³¹.

La acromegalia puede formar parte de un MEN tipo 1, casi siempre asociado con hiperparatiroidismo y con menor frecuencia a un tumor pancreático. Sospecharemos un MEN tipo 1 como causa de una acromegalia cuando asocie hipercalcemia.

En cuanto a la afectación visceral abdominal, puede condicionar hepatoesplenomegalia que puede cursar con cambios analíticos o no; la hipertransaminasemia leve es la alteración más frecuente, y no está descrita la hipertensión portal asociada en estos casos. Se encuentra también aumentada la incidencia de litiasis vesicular³².

Son más frecuentes en estos pacientes la macroglosia, el dolico colon y los divertículos colónicos³³.

Acromegalia y neoplasias

El aumento sérico y en los tejidos de GH e IGF-1, se relaciona con una mayor mitogénesis y proliferación celular²⁴ estando aumentada la incidencia de neoplasias, tanto benignas como malignas¹⁴. Existen estudios in vitro, in vivo y epidemiológicos que asocian el exceso de GH con la proliferación de células intestinales³⁴⁻³⁸. Este riesgo tumoral se equipara al de la población general cuando con tratamiento se consigue control de la enfermedad¹⁶.

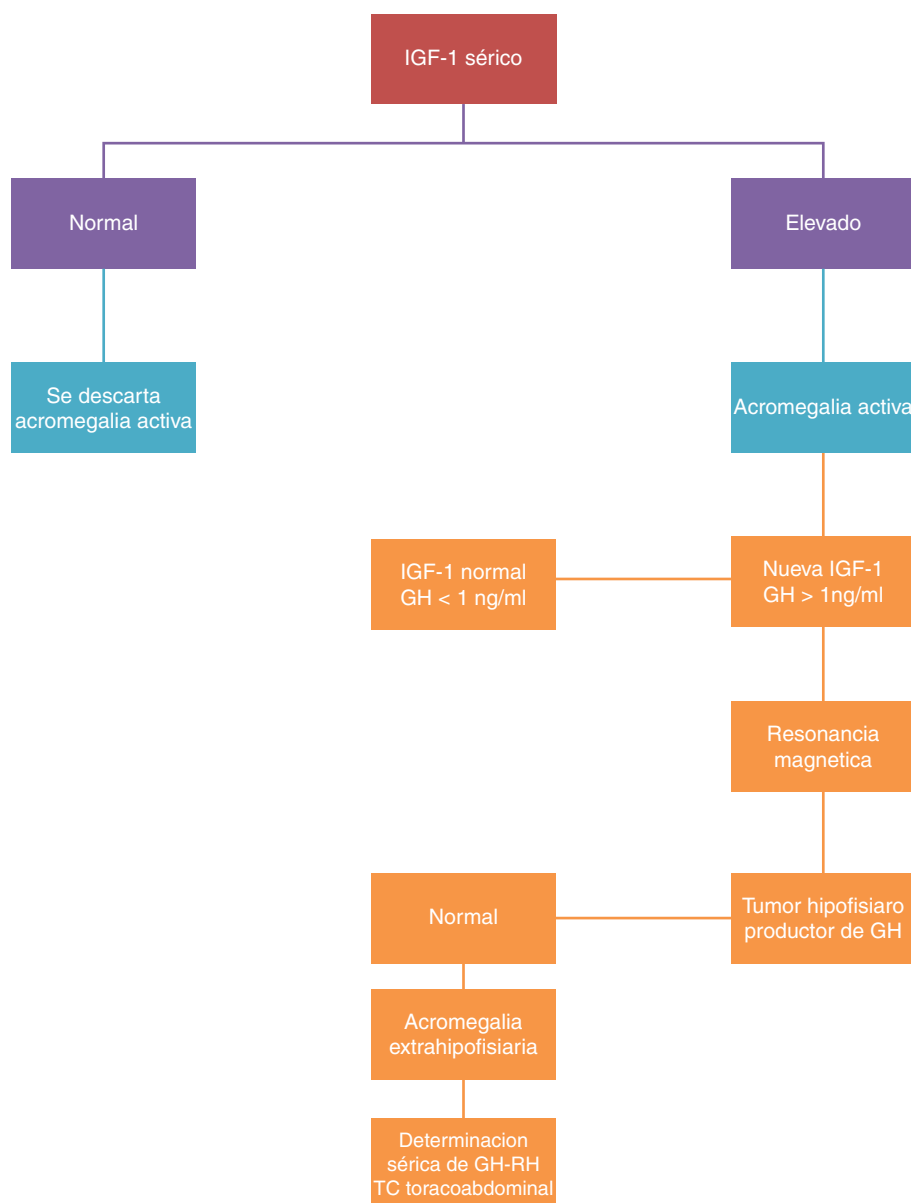


Figura 2 Algoritmo diagnóstico en la acromegalia. Tomada y modificada de Melmed S. Medial progress: acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558-2573.

La prevalencia de los tumores gastrointestinales está aumentada en la mayoría de los órganos, siendo la asociación más antiguamente descrita y la mejor documentada la de los pólipos colónicos y el cáncer colorrectal (CCR).

La descripción de esta incidencia ha variado a lo largo de los años, desde los primeros estudios epidemiológicos retrospectivos³⁹⁻⁴¹ hasta los estudios controlados más modernos⁴²⁻⁴⁵, estando aumentada en todos los casos. Un reciente metaanálisis del año 2008⁴⁶ que analiza el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes acromegálicos, muestra que está aumentado el riesgo, tanto de pólipos adenomatosos como hiperplásicos, así como del cáncer colorrectal. De los estudios controlados, sobre los que se realiza el metaanálisis, quizás el más significativo es el estudio multicéntrico realizado en Italia por el grupo de Terzolo et al.⁴³. Sobre una cohorte de 235 pacientes con acromegalia frente a 233 controles, se realizó sistemáticamente colonoscopias en ambos

grupos. En la cohorte de acromegálicos, se detectaron un total de 65 colonoscopias con hallazgos patológicos (27,7%), es decir, pólipos hiperplásicos, adenomatosos o CCR, frente a 36 en la cohorte de controles (15,5%). Se encontraron adenomas en el 23,4% de los pacientes acromegálicos frente al 14,6% de los controles y 4,3% de CCR en acromegálicos frente al 0,9% de los pacientes controles. Este ratio de prevalencia en cáncer colorrectal de pacientes controles es concordante con el 0,6-1,0% publicado en series de cribado de CCR de colonoscopias^{47,48}.

En este mismo estudio de Terzolo et al., al estratificar por edad, los hallazgos patológicos de las colonoscopias, tanto pólipos hiperplásicos, como adenomatosos y CCR, se determinó que en pacientes acromegálicos menores de 40 años, el porcentaje de exploraciones patológicas era significativamente mayor (19,3%) que en la población control del mismo rango de edad (4,4%). Esta diferencia de riesgo es

menor en los mayores de 50 años, donde en acromegálicos es del 31,1%, frente al 20% de los controles. Al estratificar los hallazgos por tipo de lesiones, el 19,1% de los pacientes con acromegalia presentaban pólipos hiperplásicos, frente al 9,4% de los pacientes controles. Un 23,4% de los pacientes acromegálicos presentaban pólipos adenomatosos, frente al 14,6% de los controles. Por tanto, este estudio concluye que la acromegalia presenta un moderado pero definitivo incremento del riesgo de neoplasias colónicas y que, estas acontecen a más temprana edad que la población general.

La tasa acumulada de CCR a lo largo de la vida, en nuestro medio es de en torno al 5-6%⁴⁹.

Los pólipos colónicos en la acromegalia, se localizan más frecuentemente en colon derecho y son histológicamente más avanzadas en el momento del diagnóstico⁵⁰. Sin embargo, otros estudios sugieren que la incidencia de adenomas colónicos es similar a la de la población general y que está aumentada la incidencia de pólipos hiperplásicos⁴².

Se recomienda vigilar la aparición de CCR en todos los pacientes acromegálicos mayores de 40 años, en los que tienen enfermedad de más de 10 años de evolución y/o historia familiar de cáncer de colon⁵¹.

La colonoscopia es la prueba de elección para la realización de este cribado, dado que ha demostrado ser superior a la realización del test de sangre oculta en heces⁵².

En cuanto a la estrategia de cribado y vigilancia de adenomas colorrectales, la guía británica 2010 incluye un apartado específico para el cribado y vigilancia de los pacientes con acromegalia, dentro de las poblaciones de riesgo⁵³. Existe poca evidencia científica en este aspecto por lo que es mejor dar recomendaciones basadas en guías clínicas ya que recogen mejor la evidencia científica que los estudios concretos.

Según esta guía, en los pacientes acromegálicos ha de realizarse una colonoscopia basal, completa y de calidad a los 40 años de edad, con controles endoscópicos cada 5 años si las endoscopias son normales⁵⁴.

Obtener una colonoscopia de calidad es más difícil que en la población general por el hecho de ser frecuente el dolico colon y tener un tiempo de tránsito superior por lo que algunos autores recomiendan doblar la dosis de solución evacuante⁵⁵.

Cuando se ha detectado un pólipo adenomatoso en la primera colonoscopia, se recomienda efectuar un seguimiento riguroso mediante exámenes endoscópicos cada dos o tres años, especialmente si este es mayor de 10 mm y principalmente en los pacientes que presentan respuesta insuficiente al tratamiento médico⁵⁶, aunque según la guía británica 2010, las recomendaciones de seguimiento de pólipos son las habituales.

Los niveles elevados de GH y la presencia de pólipos en la colonoscopia basal son factores relacionados con la recurrencia polipoidea⁵⁶.

Del resto de tumores, no se ha descrito mayor incidencia respecto a la de la población general, no obstante existe un amplio espectro de tumores malignos descritos en la literatura en pacientes acromegálicos^{17,57-59}.

Es infrecuente, pero existen casos de pacientes con acromegalia y múltiples tumores⁶⁰. Tal es así, que fue a raíz de un caso clínico que manejamos, con acromegalia, schwannoma, seminoma clásico, pólipos adenomatosos colónicos y adenocarcinoma gástrico, que los autores de esta revisión decidimos realizar esta actualización del tema.

La tasa de incidencia estandarizada de neoplasias gastrointestinales a otros niveles también se encuentra aumentada, pero en menor cuantía. La serie más amplia al respecto, sobre una cohorte de 1.041 pacientes acromegálicos⁹, determina una tasa de cáncer esofágico de 3,1 respecto a la población general, de 2,5 en el cáncer gástrico, y de 6,2 en el intestino delgado.

En el caso del cáncer gástrico, está descrita la sobreexpresión de IGF-I en el tejido tumoral de la pieza quirúrgica⁶¹. Este hecho, asociado o no la infección por *Helicobacter pylori*, podría determinar la aparición de este tipo de tumores a edades más tempranas y con histología más agresiva, como el caso clínico que los autores de esta revisión manejamos.

Diversos estudios sugieren una mayor incidencia de tumores pulmonares, mamarias, tiroideas y prostáticas¹⁰⁻¹⁷ aunque esta última es más controvertida y existen estudios que refieren un riesgo similar al de la población general¹⁵.

Pronóstico

Esta enfermedad acorta la esperanza de vida aumentando la mortalidad al doble o al triple de la esperada⁶.

Las muertes se producen en primer lugar por causa cardiovascular en pacientes menores de 60 años.

Las causas respiratorias suponen el 25% de la mortalidad ocupando los tumores la tercera causa de mortalidad.

La enfermedad asocia también un notable incremento de la morbilidad; la HTA, DM, artrosis y miocardiopatía, específica o no, se presentan con mayor frecuencia que en la población general³⁰.

Tratamiento

Los principales pilares del tratamiento serían la prevención de la patología neoplásica, especialmente de origen colorrectal y los trastornos cardiovasculares y respiratorios²⁵.

Los objetivos terapéuticos son erradicar el tumor y normalizar la secreción de GH e IGF-I. Todo ello, se debe intentar conseguir preservando la función tiroidea.

La cirugía transesfenoidal está indicada en todos los adenomas hipofisarios, excepto en los que presentan extensión supraselar amplia. En manos expertas, se logra alcanzar la curación con criterios estrictos en el 45-55% de los casos^{62,63}.

Los factores pronósticos que influyen en una resección curativa son el tamaño del tumor, su invasividad y las concentraciones prequirúrgicas de GH⁶⁴.

La radioterapia estereotáxica fraccionada está indicada cuando tras la cirugía transesfenoidal no se logra normalizar la GH y muy raramente como terapia primaria⁶⁵.

El porcentaje de descenso de GH respecto a su concentración basal oscila entre el 42 y 60% a los dos años y el 75-80% a los 5 años. Este lento descenso logra controlar la enfermedad en el 70% de los casos a los 10 años^{65,66}.

Tratamiento médico

Los análogos de la somatostatina son actualmente los fármacos más empleados.

Consiguen cifras de GH menores a 2,5 µg/l en el 40-50% de los casos y normalizan la IGF-I en el 40% de los casos⁶⁷.

También inducen una moderada reducción del tamaño del tumor. Son los únicos fármacos efectivos en la acromegalia causada por tumores con secreción ectópica de GHRH estando indicados cuando hayan fracasado otras terapias y para el tratamiento preoperatorio^{68,69}.

Los agonistas dopaminérgicos tienen una efectividad baja, logrando descender la GH < 5 µg/l solo en el 20% de los casos y normalizar la IGF-I en el 10%; mejoran en todo caso la sintomatología hasta en el 60% de los casos⁷⁰.

Los bloqueantes de receptores de GH no tienen un uso sistematizado.

Conclusión

El objetivo terapéutico para disminuir la morbimortalidad de la acromegalia es la curación, o en su defecto, el control de la enfermedad.

La patología tumoral tiene una incidencia variable, pero aumentada respecto a la de la población general. En el caso del CCR, las colonoscopias de cribado están indicadas en el paciente acromegálico a partir de los 40 años de edad, con más de 10 años de evolución de la enfermedad o por antecedentes familiares de CCR.

Dado que el cáncer gástrico presenta también un discreto aumento del riesgo relativo respecto al de la población general, los autores de esta revisión proponemos la realización de gastroscopia y colonoscopia de forma conjunta, al menos en el estudio basal. El coste-beneficio de esta exploración precisa de estudios más amplios.

Finalmente, el mayor conocimiento de la morbimortalidad asociada a esta entidad es la mejor estrategia terapéutica y de seguimiento, adelantándonos en muchos de los casos al curso evolutivo esperable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39:1-16.
- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12:71-9.
- Klein I, Parveen G, Gavalier JS, Vanthiel D. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97:27-30.
- Jenkins PJ, Fairclough PD. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. *Gut.* 2002;51 Suppl V:v13-4.
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons R, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990;59:55-62.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:565-83.
- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984E. *Acta Med Scand.* 1988;223:327-35.
- Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vázquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:181-7.
- Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol.* 1985;80:266-9.
- Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Jr. Cancer.* 1991;68:1673-7.
- Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med.* 1991;151:1629-32.
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2730-4.
- Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002;13:395-440.
- Fiszlejder León. Neoplasias en la acromegalia. Incidencia del cáncer de colon. CABA, Argentina RAEM. 2013;50.
- Arroyo Mestrón, Webb SM. Concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad de la acromegalia. La epidemiología de la acromegalia en España. *Endocrinol Nutr.* 2005;52 Supl 3:2-6.
- Paul J, Jenkins. Acromegaly and cancer. Department of Endocrinology, St. Bartholomew's Hospital, London UK. *Horm Res.* 2004;62 suppl 1:108-15.
- Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary.* 2010;13:242-8.
- Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* 2008;55:67-71.
- Fernández A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:377.
- Melmed B. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119:5189-202.
- Rua C, Latorre G, Campuzano G. Diagnóstico de la acromegalia. *Medicina y laboratorio.* 2011;17:511-31.
- Sassolas G, Chayvialle JA. GRFomas, somatotinomas: clinical presentation, diagnosis and advances in management. In: Mignon M, Jensen RT, editors. *Endocrine Tumors of the pancreas: Recent Advances in Research and Management.* Basel, Switzerland: S Karger;1995. p. 194-207.
- Losa M, von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol.* 1997;47:123.
- Halperin I. Acromegalia y cáncer (consecuencias prácticas). *Endocrinol Nutr.* 2003;50:286-8.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update consensus statements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509-17.
- López-Macia AA, Picó-Alfonso A. Clínica de la acromegalia: presentación, cuadro clínico y comorbilidades. *Endocrinol Nutr.* 2005;52 Supl 3:18-22.
- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-1 hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocr (Oxf).* 1998;49:101-6.
- Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:179-82.
- Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid.* 1999;9:791-6.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25:102-52.
- Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:168-74.

32. Ezzat S. Hepatobiliary and gastrointestinal manifestations of acromegaly. *Dig Dis.* 1992;10:173–80.
33. Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JW, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2073–9.
34. Matano Y, Okasa T, Ayako Suzuki., Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H, et al. Risk of colorectal neoplasm in patient with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol.* 2005.
35. Miraki-Moud F, Jenkins PJ, Fairclough PD, Jordan S, Bustin SA, Jones AM, et al. Increased levels of insulin-like growth factor binding protein-2 in sera and tumours from patients with colonic neoplasia with and without acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2001;54:499–508.
36. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, Dutta U, Ravi Kumar P, Masoodi S, et al. Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary.* 2012;15:166–73.
37. Renehan AGJ, O'Connell D, O'Halloran F, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *HormMetab Res.* 2003; 35: 712–725 E.
38. Lombardi M, Scattina I, Sardella C, Urbani C, Marciano E, Signori S, et al. Serum factors associated with precancerous colonic lesions in acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:545–9.
39. Terzolo M, Tapper G, Borretta G, Asnaghi G, Pia A, Reimondo G, et al. High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly influence of sex and age. *Arch Intern Med.* 1994;154:1272–6.
40. Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G, et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1994;131:235–7.
41. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3223–6.
42. Martino A, Cammarota G, Cianco R, Bianchi A, Sacco E, Tilario L, et al. High prevalence of hyperplastic colonic polyps in acromegalic subjects. *Digestive Diseases and Sciences.* 2004;49:662–6.
43. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(1):84–90.
44. Bhansali A, Kochhar R, Chawla YK, Reddy S, Dash RJ. Prevalence of colonic polyps is not increased in patients with acromegaly: analysis of 60 patients from India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:266–9.
45. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1351–6.
46. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14: 3484–9.
47. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 343:162–168.
48. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood test: influence of age, gender and family history. *Am J Gastroenterol* 88:825–831.
49. El cáncer en España 2013. Sociedad Española de oncología médica. <http://www.seom.org/es/prensa/elcancer-enspanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>
50. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *Journal Lin Endocrinol metab.* 2001;86:2935–41.
51. Segnan. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. DOI: 10.2772/1458 (Printed version). DOI: 10.2772/15379 (electronic version)© European union, 2010.
52. Bogazzi F, Lombardi M, Scattina I, Urbani C, Marciano E, Costa A, et al. Comparison of colonoscopy and fecal occult blood testing as a first-list screening of colonic lesions in patients with newly diagnosed acromegaly. *D J. Endocrinol. Invest.* 2010;33:530–3.
53. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59:666–89.
54. Veysey MJ, Thomas LA, Mallet A, Jenkins PJ, Besser GM, Wass JA, et al. Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk factor for octreotide induced gallstones. *Gut.* 1999;44:675e81.
55. Dworakowska D, Gueorguiev M., Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. Department of Endocrinology, London.
56. Colao A., Pivonello R., Auriemma R, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, et al. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *The Journal of clinical Endocrinology and metabolism* 92(10): 3854–3860.
57. Abraham D, Couldwell WT. Bilateral testicular enlargement and seminoma in a patient with acromegaly. *Br J Neurosurg.* 2004;18:629–31.
58. Boj D, Alberio R, Verde G, Vicente S, Alvarez R. Schwannoma intrasellar: un caso excepcional de incidentaloma hipofisiario. *J. Endonu.* 2011.
59. Ozeki K, Morishita Y, Saito S, Umemura K, Yamaguchi Y, Tatekawa S, et al. Acute myeloid leukemia and colon carcinoma during the course of acromegaly. *Int J Hematol.* 2013;98:620–4.
60. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, Yoshimoto T, Akashi T, Fujii T, et al. Acromegaly associated with multiple tumors. *Inter Med.* 2009;48:1273–8.
61. Hasegawa H, Onda M, Matsukura N, Naito Z, Maruyama H, Tokunaga A. Hemorrhagic gastric carcinoma in an acromegalic patient. *J. Nippon Med Scho.* 2001;68.
62. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly, the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM.* 1999;92:741–5.
63. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadan M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of patients. *Neurosurgery.* 2001;48:1239–43, discussion: 1244–5.
64. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4072–7.
65. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:693–712.
66. Jezkova J, Marek J, Hana V, Kršek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly/long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:588–95.
67. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3013–8.
68. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286:192–8.
69. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2779–86.
70. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:518–23.