

Diagnostyka i leczenie akromegalii

Diagnostics and treatment of acromegaly

*prof. nadzw. dr hab. n. med. Marek Ruchała¹,
dr n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska¹, lek. Ewa Komorska-Piotrowiak²*

*¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu*

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

*² Oddział Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Lesznie
Ordynator: lek. Maria Blachnierek-Wasielica*



STRESZCZENIE

Akromegalia jest chorobą przewlekłą, wywołaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu i wtórnie podwyższonym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). Nieleczona lub nieprawidłowo leczona choroba skutkuje rozwojem poważnych komplikacji, do których należą: zwiększenie śmiertelności, skrócenie średniej spodziewanej długości życia oraz pogorszenie jakości życia. Stała stymulacja różnych tkanek poprzez czynniki wzrostowe w przebiegu choroby skutkuje istotnym wzrostem częstości występowania zarówno łagodnych, jak i złośliwych guzów wielu narządów, z których najczęstsze są nowotwory: jelita grubego, mózgu, piersi, tarczycy, macicy, prostaty, nerki i skóry. Wszystkie wymienione powikłania występują istotnie częściej u pacjentów z długotrwałą i niekontrolowaną chorobą, stąd praca podkreśla istotną rolę zarówno wczesnego rozpoznania, włączenia odpowiedniego leczenia, jak i ścisłego monitorowania w zmniejszeniu śmiertelności i poprawie jakości życia pacjentów. Ponadto artykuł zwięźle przedstawia obraz kliniczny akromegalii, metody diagnostyczne oraz najnowsze wytyczne dotyczące leczenia i monitorowania chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: akromegalia, hormon wzrostu, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic condition caused by excessive growth hormone secretion and secondary elevation of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentration. Untreated or inappropriately treated disease results in development of severe complications including increased mortality, decreased average life expectancy and deteriorated quality of life. Constant stimulation of multiple tissues by growth factors in the course of the disease results in a significant increase in the prevalence of both benign and malignant tumors, of which the most frequent are colon, brain, breast, thyroid, uterus, prostate, kidney and skin lesions. All aforementioned complications are more prevalent in subjects with long-lasting and uncontrolled disease, hence an important role of early diagnosis, introduction of adequate treatment and well as careful follow-up in reduction of mortality and improvement of quality of life are discussed in the paper. Moreover, clinical picture of acromegaly, diagnostic procedures as well as up-to-date guidelines regarding therapy and monitoring of patients with this disease are concisely described.

KEY WORDS: acromegaly, growth hormone, diagnostics, treatment

WSTĘP

Akromegalia jest chorobą przewlekłą wywołaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, somatotropina, ang. *growth hormone*) i wtórnie podwyższonym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor-1*), w przebiegu której dochodzi do charakterystycznych zmian wyglądu pacjenta, zaburzeń metabolicznych i rozwoju powikłań układowych. Terminu *akromegalia* po raz pierwszy użył w 1886 r. Pierre Marie i scharakteryzował pełen obraz kliniczny tej jednostki chorobowej [1]. Nieleczona choroba skraca przewidywaną długość życia o około 10 lat, powodując jednocześnie trzykrotny wzrost śmiertelności, najczęściej na skutek powikłań dotyczących układu krążenia, układu oddechowego i rozwoju nowotworów [2]. Pomimo że objawy choroby są bardzo charakterystyczne, rozpoznanie stawia się zwykle dopiero po kilku, a czasem nawet kilkunastu latach jej trwania. Powoduje to, że część zmian jest już nieodwracalna. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia skutkuje poprawą komfortu życia pacjenta i uniknięciem przedwczesnego zgonu. We właściwym ukierunkowaniu diagnostyki bardzo istotną rolę odgrywa lekarz rodzinny.

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA

Akromegalia występuje z częstością 50–70 przypadków/milion osób, a roczną zapadalność szacuje się na około 4 przypadki/milion [3]. Choroba występuje z równą częstością u obu płci, a średni wiek zachorowania to około 40. r.ż. [4, 5].

Przyczyną akromegalii jest w ponad 98% gruczolak przysadki wydzielający GH. Bardzo rzadko choroba ta jest następstwem ektopowego wydzielania GH przez guzy pozaprzysadkowe, np. nowotwory trzustki czy chłoniaki. Inną rzadką przyczyną choroby może być ektopowe wydzielanie somatoliberyny (GHRH, ang. *growth hormone-releasing hormone*) przez guzy neuroendokrynne oskrzela, przewodu pokarmowego lub trzustki, co prowadzi do przerostu komórek somatotropowych przysadki oraz nadmiernej produkcji i sekrecji GH [6, 7]. Przyczyną choroby może być także stosowanie egzogennej hormonu wzrostu jako dopingu w sporcie.

Somatotropina nasila w wątrobie syntezę i wydzielanie IGF-1, który odgrywa kluczową rolę w regulacji proliferacji i różnicowania komórek oraz, wpływając na metabolizm wielu tkanek i narządów, doprowadza do powstania charakterystycznego obrazu klinicznego. W patogenezie powikłań akromegalii główną rolę odgrywa przewlekłe narażenie tkanek na podwyższone stężenie GH i IGF-1 [7].

PATOFIZJOLOGIA I OBJAWY KLINICZNE

Objawy choroby narastają powoli w ciągu wielu miesięcy i lat, stąd pacjenci początkowo nie zauważają żadnych zmian. Uczucie

zmęczenia, bóle kostno-stawowe, obrzęki, zaparcia czy obniżenie libido traktują jako fizjologiczny objaw starzenia się organizmu. Z upływem czasu wyraźne staje się powiększenie dłoni i stóp (ryc. 1 A i B) oraz pogrubienie rysów twarzy (ryc. 2), co szczególnie łatwo zauważyć, konfrontując aktualny wygląd pacjenta z wyglądem na zdjęciu sprzed kilku lat. Zapytani chorzy często przyznają, że w ostatnim czasie zmuszeni byli zmienić na większy rozmiar butów, rękawiczek czy obrączki. Takie objawy jak wzmożona potliwość, częste bóle głowy oraz przyrost masy ciała często daje się ujawnić w szczegółowo zebranym wywiadzie.

RYCINA 1

Dłoń (A) i stopa (B) pacjentki chorej na akromegalię i zdrowej kobiety.



W wyglądzie pacjenta zwraca uwagę nieproporcjonalnie duży nos i małżowiny uszne oraz wydatna żuchwa i szeroko rozstawione zęby (ryc. 2 i 3). Do typowych cech należą ponadto wydatne kości policzkowe, guzy czołowe, powiększenie ust oraz zaznaczone bruzdy na twarzy. U 60–80% chorych skóra jest pogrubiała, ze skłonnością do przetłuszczania. U kobiet mogą występować cechy hiperandrogenizacji, takie jak hirsutyzm, trądzik czy ły-

RYCINA 2

Widoczne pogrubienie rysów twarzy u pacjentki z akromegalią.



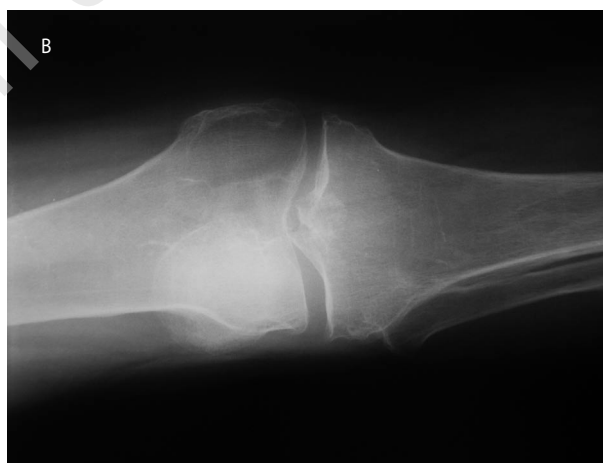
RYCINA 3

Charakterystyczne cechy akromegalii uwidocznione na zdjęciu z profilu.



RYCINA 4

Zniekształcenia stawów kolanowych (A) i RTG kolana (B) z widocznymi cechami zmian zwyrodnieniowych charakterystycznych dla długotrwałej akromegalii.



sienie (ryc. 2). Niekiedy stwierdza się ponadto liczne znamiona skórne, torbiele łojowe i włókniaki miękkie. W okolicach pach i szyi można zauważyć rogowacenie ciemne (łac. *acanthosis nigricans*) jako kliniczny wykładnik insulinooporności indukowanej przez hormon wzrostu. Zmianom towarzyszy często obrzęk tkanki podskórnej.

Somatotropina za pośrednictwem IGF-1 wpływa na niemal wszystkie tkanki ustroju, dlatego manifestacja kliniczna nadmiaru tego czynnika dotyczy wielu układów i narządów. Najbardziej charakterystyczne zmiany dotyczą **układu szkieletowego i tkanek miękkich**. GH, wpływając na resorpcję i kościotworzenie (z przewagą procesów wytwarzania), doprowadza do pogrubienia sklepienia czaszki, powiększenia zatok czołowych, uwydatnienia krawędzi nadoczodołowych oraz wzrostu żuchwy w kierunku do dołu i do przodu, co prowadzi do prognatyzmu i szerokiego rozstawienia zębów. Wspomniane zmiany odpowiedzialne są za charakterystyczny profil pacjenta (ryc. 3). Proliferacja i nadmierna aktywność chondrocytów oraz wzmożona synteza substancji międzykomórkowej na skutek stymulacji komórek tkanki łącznej przez GH i IGF-1 doprowadzają do wspomnianego wyżej powiększenia nosa, uszu, dłoni i stóp oraz zmian stawowych. Artropatie, które należą do charakterystycznych objawów akromegalii, dotyczą około 75% pacjentów i objawiają się bólem, ograniczeniem ruchomości oraz zniekształceniem stawów. Obrzęk i sztywność poranną podaje ponad 50% chorych. Szybko dochodzi również u tych pacjentów do powstania zmian zwyrodnieniowych, które są bardziej nasilone, niż wynikałoby to chociażby z wieku pacjenta (ryc. 4 A i B). Zmianom tym mogą towarzyszyć bóle i nużliwość mięśni, zwłaszcza proksymalnych. U 20% chorych stwierdza się samoistną uogólnioną hiperostozę szkieletu (DISH). Wpływ akromegalii na gęstość mineralną kości (BMD) jest złożony. Choć hormon wzrostu sprzyja wzrostowi BMD, to współistniejąca czę-

sto hipogonadyzm może prowadzić ostatecznie do jej obniżenia. Zmiany te prowadzą u chorych do postępującej niepełnosprawności [8].

Wpływ nadmiaru GH na **układ krążenia** objawia się w postaci rozwoju nadciśnienia tętniczego (35% chorych), przerostu obu komór serca, upośledzenia czynności skurczowej i rozwoju niewydolności serca z objawami kardiomiopatii rozstrzeniowej. Częściej dochodzi również do powstawania wad zastawkowych serca, z których najczęstsza jest niedomykalność zastawki mitralnej. Ma to związek nie tylko z odmiennymi warunkami hemodynamicznymi w układzie krążenia i zaburzoną geometrią serca, ale również ze zmienionymi właściwościami tkanki łącznej spowodowanymi nadmiarem IGF-1. U 40% pacjentów występują zaburzenia rytmu pod postacią pobudzeń ektopowych, napadowego częstoskurczu nadkomorowego czy bloków odnog pęczka Hisa. Zaburzenia te stwierdza się głównie w czasie obciążenia [7–9]. W związku z przyspieszonym rozwojem miażdżycy naczyń częściej występuje choroba wieńcowa. Ostatecznie blisko 60% cho-

rych na akromegalię umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [10, 11].

Objawy ze strony **układu oddechowego** wynikają ze zmian dotyczących wszystkich elementów tego układu. Powiększeniu ulega język, często rozwijają się polipy błony śluzowej nosa, dochodzi do rozrostu tkanek miękkich gardła, obrzęku i dysfunkcji strun głosowych oraz zwężenia górnych dróg oddechowych. Wiąże się to z możliwością wystąpienia trudności w trakcie intubacji. Barwa głosu jest zwykle obniżona. Dochodzi ponadto do zaburzeń ośrodkowej kontroli oddychania. Wzrasta objętość klatki piersiowej, pojemność życiowa i całkowita pojemność płuc. Pojawia się duszność, chrapanie i objawy bezdechu sennego [12]. Prowadzi to do senności dziennej i zaburzeń rytmu serca. Częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju rozedmy i rozstrzeni oskrzeli [13, 14].

W zakresie **układu nerwowego** akromegalia może objawiać się w postaci neuropatii, z towarzyszącymi parestezjami, które występują u około 70% chorych. Klasycznym przykładem jest tu zespół cieśni nadgarstka, spowodowany uciskiem przerosłych tkanek w kanale nadgarstka na nerw pośrodkowy [8, 15]. U większości pacjentów stwierdza się bezobjawowo przebiegające zaburzenia przewodnictwa w obrębie nerwu pośrodkowego. W przebiegu akromegalii dochodzi również do wzrostu częstości występowania tętniaków tętnic mózgowych [16]. Ponadto w obrębie układu nerwowego obserwujemy konsekwencje przyspieszonej miażdżycy naczyń, której przejawem może być zwiększona częstość udarów mózgu.

Objawy miejscowe wynikające z rozrostu guza to przede wszystkim bóle głowy. W przypadku ekspansji ponadsiodłowej i ucisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych może wystąpić ograniczenie pola widzenia. Wewnątrzsiodłowy wzrost guza może prowadzić do wielohormonalnej niedoczynności przysadki, co manifestuje się różnorodnymi objawami ze strony **układu wewnątrzwydzielniczego**, związanymi z wypadnięciem funkcji hormonów tropowych. Najwcześniej pojawiają się zaburzenia funkcji gonad, gdyż komórki gonadotropowe są najbardziej wrażliwe na wzrost ciśnienia wewnątrzsiodłowego. Do zaburzeń funkcji rozrodczych prowadzi też hiperprolaktynemia, która często współistnieje z nadmierną sekrecją somatotropiny. Hiperprolaktynemia może być wynikiem wydzielania prolaktyny (PRL) łącznie z somatotropiną przez komórki gruczolaka złożonego z mieszanej populacji komórek somatotropowych i laktotropowych, jak też może wynikać z ucisku szypuły przysadki przez guz, który utrudnia dopływ dopaminy hamującej wydzielanie PRL. W tej sytuacji możemy obserwować mlekotok, zaburzenia funkcji seksualnych, u kobiet – zaburzenia miesiączkowania, u mężczyzn zaś – ginekomastię [17, 18].

Częstym zjawiskiem stwierdzanym w akromegalii jest wole guzkowe. U 65% pacjentów występuje wole wieloguzkowe, a u 15% z nich może być ono nadczynne [9]. Niekiedy dochodzi do rozwoju wtórnej niedoczynności tarczycy.

Insulinooporność leży u podłoża szeregu **zaburzeń metabolicznych** występujących u pacjenta z akromegalią. Nadmiar hormonu wzrostu, który działa antagonistycznie w stosunku do insuliny w zakresie gospodarki węglowodanowej, prowadzi do upośledzonej tolerancji glukozy (46% pacjentów) i cukrzycy (56% chorych), rzadziej do nieprawidłowej glikemii na czczo (13% pacjentów). Cukrzyca występuje u chorych z akromegalią 3–4-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, szczególnie w podgrupie pacjentów po 60. r.ż. Do czynników ryzyka rozwoju zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzycy należą: wysoka aktywność choroby, długotrwała choroba, starszy wiek oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania cukrzycy. Remisja choroby zwykle łączy się z przywróceniem prawidłowej insulinooporności oraz normalizacją stężenia insuliny i glukozy [10, 19].

Zaburzenia przemiany lipidów w przebiegu akromegalii objawiają się najczęściej hipertriglicydemią i wzrostem stężenia LDL. Zaburzenia te prowadzą do przedwczesnego rozwoju miażdżycy [6, 7, 9].

W akromegalii obserwuje się ponadto zwiększone ryzyko **chorób nowotworowych**. Dotyczy to nowotworów zarówno łagodnych, jak i złośliwych wielu narządów, w tym jelita grubego, mózgu, piersi, tarczycy, macicy, prostaty, nerek, skóry i układu krwiotwórczego [9, 20, 21]. 15–24% pacjentów z akromegalią umiera z powodu choroby nowotworowej. Podaje się około 1,5–4-krotny wzrost ryzyka nowotworzenia u pacjentów z akromegalią w porównaniu z populacją ogólną. Znamienne częściej do nowotworzenia dochodzi u pacjentów z długotrwałą niekontrolowaną akromegalią (trwającą powyżej 5 lat), stąd konieczność efektywnego leczenia w celu zmniejszenia występowania chorób nowotworowych oraz redukcji śmiertelności [10, 21]. Rak tarczycy stanowi około 3% zmian złośliwych stwierdzanych w przebiegu akromegalii, a częstość występowania raka tarczycy wśród chorych szacuje się na 1,2–5,6% przypadków [20, 21]. U 13–45% stwierdza się polipy jelita grubego. Akromegalia wiąże się również z dwukrotnie wyższym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Szacuje się, że ten rodzaj nowotworu rozwija się u około 4–5% chorych z akromegalią [22]. W przebiegu akromegalii obserwuje się ponadto nieznacznie podwyższone ryzyko raka piersi, choć według niektórych doniesień jest ono nawet czterokrotnie zwiększone. U mężczyzn wzrasta poza tym częstość łagodnego przerostu stercza, w tym częstość występowania guzków, torbieli i zwąpień w obrębie prostaty, podczas gdy ryzyko rozwoju raka prostaty jest zbliżone do populacyjnego [10, 21].

Nie bez znaczenia są również zmiany, jakie dokonują się w psychice chorych. U pacjentów często występują obniżone poczucie własnej wartości i atrakcyjności, zmienność nastrojów i niepokój. Te zaburzenia osobowości wiążą się nieraz z deprycją społeczną i nieprawidłowymi relacjami interpersonalnymi, co prowadzi do zaburzeń depresyjnych. Najpoważniejszą konsekwencją zaburzeń zarówno somatycznych, jak i psychologicznych jest u tych chorych obniżenie jakości życia [23–26].

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie akromegalii stawiane jest w oparciu o charakterystyczne objawy kliniczne, wykazanie wzmózonej sekrecji GH i podwyższonego stężenia IGF-1 w stosunku do normy określonej dla płci i wieku. Obecność gruczolaka przysadki należy potwierdzić w badaniach obrazowych. Objawy kliniczne świadczące o czynnej akromegalii to przede wszystkim bóle głowy i zlewne poty.

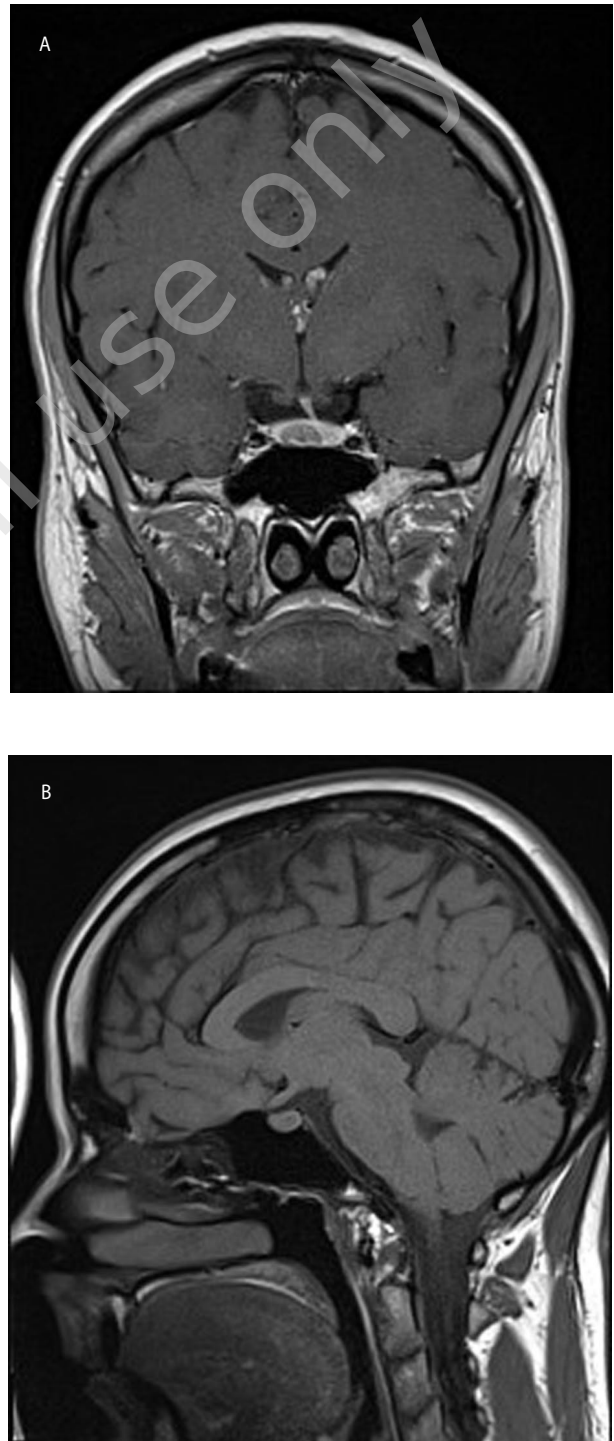
W zakresie badań laboratoryjnych podstawowe znaczenie ma, po stwierdzeniu podwyższonego stężenia IGF-1, wykazanie braku zahamowania wydzielania GH w doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT). Stężenie GH powyżej 1 $\mu\text{g/l}$ w 2. godzinie po doustnym podaniu 75 g glukozy świadczy o czynnym procesie chorobowym. Ponieważ GH wydzielany jest pulsacyjnie, pojedyncze przygodne oznaczenie GH ma niewielkie znaczenie praktyczne z wyjątkiem sytuacji, kiedy stężenie GH nie przekracza 0,4 $\mu\text{g/l}$ przy IGF-1 utrzymującym się w normie, co z dużym prawdopodobieństwem pozwala na wykluczenie akromegalii [9].

Z badań obrazowych największe znaczenie ma badanie przysadki metodą rezonansu magnetycznego (MR) z podaniem kontrastu wykonane w projekcji czołowej i strzałkowej (ryc. 5 A i B).

BADANIA DODATKOWE

Rozpoznanie akromegalii obliuguje do oceny okulistycznej pacjenta. Należy zbadać dno oka i ocenić pole widzenia, gdyż rozpoznanie stawiane jest najczęściej, gdy wielkość guza odpowiada makrogruczolakowi, tzn. średnica guza przekracza 1 cm. Należy ocenić również czynność przysadki w zakresie pozostałych osi hormonalnych, z uwagi na możliwość rozwinięcia się niedoczynności przysadki w związku z uciskiem guza. Ocena czynności tarczycy ma na celu wykluczenie nie tylko wtórnej niedoczynności, ale i pierwotnej nadczynności, gdyż guzki obecne w tarczycy mogą ulegać autonomizacji. Ze względu na zwiększone ryzyko nowotworzenia w obrębie jelita grubego, u pacjentów z rozpoznaną akromegalią zaleca się wykonanie kolonoskopii. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe nakazuje wykonanie elektrokardiogramu, oceny echokardiograficznej serca, a także oznaczenie glikemii i lipidogramu. W nielicznych przypadkach akromegalia

RYCINA 5
MR przysadki z uwidocznionym gruczolakiem w projekcji czołowej (A) i strzałkowej (B).



występuje jako składowa zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN 1, ang. *multiple endocrine neoplasia*), stąd u pacjenta z akromegalią warto ocenić także funkcję przytarczyc.

LECZENIE

Podstawowym celem leczenia pacjenta z akromegalią jest zmniejszenie umieralności związanej z podwyższonym stężeniem GH i IGF-1. Ważna jest również poprawa jakości życia. W leczeniu stosuje się metody chirurgiczne, farmakoterapię i radioterapię.

Leczenie operacyjne

Podstawową metodą leczenia akromegalii jest zabieg neurochirurgiczny (preferowane dojście przez zatokę klinową). Jest to metoda z wyboru w śródosiłowych mikrogruczolakach, nieinwazyjnych makrogruczolakach (tzn. bez naciekania kości i zatoki jamistej) i guzach wywołujących objawy uciskowe. Kraniotomia jest rzadko wskazana.

Przeciwwskazania do zabiegu obejmują:

- brak zgody pacjenta,
- brak dostępu do doświadczonego neurochirurga,
- ciężkie choroby serca i płuc.

Leczenie analogami somatostatyny

Wskazania do leczenia analogami somatostatyny pacjentów z akromegalią obejmują:

- przygotowanie do zabiegu operacyjnego,
- leczenie po niedoszczętym zabiegu neurochirurgicznym,
- leczenie zachowawcze w przypadku przeciwwskazań do leczenia operacyjnego,
- leczenie po radioterapii w okresie oczekiwania na efekt terapeutyczny.

Analogi somatostatyny wywołują efekt terapeutyczny, działając głównie poprzez receptory somatostatynowe: SSTR-2 i SSTR-5. Od naturalnej somatostatyny różnią się dłuższym okresem półtrwania w surowicy oraz silniejszą supresją GH. Leki te są dobrze tolerowane przez większość pacjentów, a objawy uboczne są zwykle przejściowe, związane ze zwolnieniem perystaltyki i osłabieniem czynności wydzielniczej przewodu pokarmowego (kamica żółciowa) oraz przejściową supresją wydzielania insuliny (nieterancja glukozy). Obecnie najczęściej stosowane są długo działające analogi somatostatyny: oktreotyd i lanreotyd. Poza normalizacją parametrów biochemicznych leczenie długo działającymi analogami somatostatyny przynosi poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, funkcji poznawczych i relacji interpersonalnych pacjentów, a co za tym idzie – poprawę jakości życia [23].

Zgodnie z Konsensusem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2007 r. pacjent z akromegalią powinien być przygotowany do zabiegu neurochirurgicznego analogami somatostatyny. Leki te powodują hamowanie wydzielania GH i IGF-1, a tym

samym zmniejszenie nasilenia zaburzeń metabolicznych, które odpowiadają za zwiększoną częstość powikłań i nasilają ryzyko operacyjne. Ponadto, przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny zmniejsza wielkość guza i upłynnia jego konsystencję, ułatwiając postępowanie neurochirurgiczne. Dodatkowo zmniejsza się obrzęk tkanek miękkich i skłonność do bezdechu śródśennego, co ma znaczenie przy intubacji chorych i w opiece okołoperacyjnej. Zalecany czas leczenia przed operacją w przypadku mikrogruczolaków to 3–6 miesięcy, a w przypadku makrogruczolaków – 6–12 miesięcy [27].

Leczenie antagonistami receptora GH

U pacjentów, u których nie można uzyskać kontroli choroby mimo stosowania maksymalnych dawek analogów somatostatyny, można zastosować antagonistę receptora dla hormonu wzrostu. Lekiem z tej grupy obecnym na rynku jest pegvisomant. Poprzez blokowanie (hamowanie dimeryzacji) receptora dla endogennego GH prowadzi on do obniżenia stężenia IGF-1 w surowicy [28]. Lek ten nie wpływa istotnie na aktywność wydzielniczą guza, a na skutek zaburzenia sprzężenia zwrotnego może prowadzić nawet do zwiększenia stężenia GH, a także do wzrostu guza, stąd często jest stosowany w skojarzeniu z analogami somatostatyny.

Leczenie agonistami dopaminy

Pacjenci, u których stwierdza się równoczesne wydzielanie przez guz GH i PRL, mogą odnieść korzyść z zastosowania bromokryptyny lub kabergoliny. Aby uzyskać chociaż niewielki efekt terapeutyczny, należy zastosować stosunkowo wysokie dawki tych leków. W przypadku akromegalii tylko kabergolina okazała się skuteczna w normalizacji IGF-1 jako lek stosowany w monoterapii, jednak takie leczenie jest skuteczne w mniej niż 10% przypadków [28]. Odnosnie do pacjentów z akromegalią, którzy niecałkowicie odpowiedzieli na maksymalne dawki analogów somatostatyny, korzyść może przynieść połączenie analogów somatostatyny i agonistów dopaminy. W tym przypadku normalizację IGF-1 można uzyskać u 50% leczonych [28].

Radioterapia

Radioterapia w akromegalii jest stosowana jako leczenie adjuwantowe. Kwalifikowani są do niej chorzy, u których nie udało się uzyskać kontroli rozrostu guza lub normalizacji stężenia hormonów w wyniku leczenia operacyjnego lub farmakologicznego. Stosowane są dwie metody leczenia energią promienistą:

1. radioterapia konwencjonalna (frakcjonowana),
2. radiochirurgia stereotaktyczna (tzw. „Gamma Knife”).

Na efekt leczenia radioterapią trzeba czekać nawet do 10 lat, a w tym czasie chorzy wymagają leczenia farmakologicznego.

Do objawów ubocznych radioterapii należą:

- niedoczynność przysadki, która rozwija się u ponad 50% pacjentów i nie zależy od stosowanej metody (zarówno przy radioterapii konwencjonalnej, jak i stereotaktycznej),
- zwiększone ryzyko zaburzeń widzenia,
- zwiększone ryzyko nowotworów wtórnych i incydentów naczyniowo-mózgowych, szczególnie przy radioterapii konwencjonalnej [28, 29].

Monitorowanie

Skuteczność zabiegu neurochirurgicznego ocenia się najwcześniej po tygodniu, oznaczając GH, a po 10 tygodniach od zabiegu – IGF-1. Optymalnym terminem oceny biochemicznej jest okres 3–6 miesięcy po zabiegu, kiedy oznacza się stężenie IGF-1 oraz GH w OGTT. W przypadku gdy pacjent jest leczony analogiem somatostatyny, OGTT nie jest użyteczny, a oznaczyć należy przypadkowe stężenia GH.

Chorobę uznaje się za kontrolowaną, jeżeli przypadkowo oznaczone stężenie GH jest mniejsze niż 1 µg/l lub najniższe stężenie GH w OGTT wynosi mniej niż 0,4 µg/l przy IGF-1 w zakresie normy dla płci i wieku. Podwyższone stężenie GH powyżej 1 µg/l lub najniższe GH w OGTT powyżej 0,4 µg/l i IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku wskazują na aktywność choroby. W przypadku

rozbieżności pomiędzy wartościami GH a IGF-1, co ma miejsce u około 30% pacjentów, należy wielokrotnie (3–5 razy) oznaczyć GH w ciągu 2 godzin [29]. Gdy pacjent jest leczony antagonistą receptora GH, w monitorowaniu należy oznaczać wyłącznie IGF-1. U pacjentów po leczeniu operacyjnym należy ocenić czynność przysadki po około 3 miesiącach od zabiegu. Jeżeli nie stwierdza się niedoczynności przysadki, pacjent nie wymaga badań kontrolnych w tym zakresie [29].

Kontrolne badanie MR przysadki należy wykonać 3–4 miesiące po leczeniu operacyjnym, a w przypadku leczenia farmakologicznego po 3–6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Podsumowując, w skuteczności leczenia akromegalii kluczową rolę odgrywa moment rozpoznania. Jest niezwykle istotne, aby wykrywać chorobę na możliwie najwcześniejszym etapie, co pozwala zapobiec rozwinięciu się nieodwracalnych powikłań narządowych. Właściwe leczenie i kontrola choroby podnoszą przeżywalność pacjentów do wartości populacyjnej. Stąd wynika szczególnie istotna rola szybkiego rozpoznania, niezwłocznego włączenia leczenia oraz ścisłej kontroli. W przypadku potwierdzonego rozpoznania akromegalii podstawowym celem leczniczym jest uzyskanie kontroli biochemicznej w zakresie sekrecji GH i IGF-1, co skutkuje redukcją śmiertelności i poprawą jakości życia.

Piśmiennictwo

1. de Herder W.W.: Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary* 2009; 12(3): 236-244.
2. Wass J.A.H.: Acromegaly – a handbook of history, current therapy and future prospects. Bioscientifica, Bristol 2009.
3. Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
4. Melmed S.: Medical progress: Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2558-573.
5. Nabarro J.D.: Acromegaly *Clin. Endocrinol.* 1987; 26: 481-512.
6. Gardner D., Shoback D.: Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology, Eight Edition. Mc Graw Hill Medical.
7. Fauci A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J.: Harrison's Principles of Internal Medicine, Seventeenth Edition. McGraw-Hill 2008.
8. Puszczewicz M.: Reumatologia (Wyd. 1). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
9. Scacchi M., Cavagnini F.: Acromegaly. *Pituitary* 2006; 9(4): 297-303.
10. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 102-152.
11. Colao A., Marek J., Goth M.I., Caron P., Kuhn J.M., Minuto F.M., Weissman N.J.: No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analog treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2243-2248.
12. Antczak A.: Pulmonologia (Wyd. 1.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 477-478.
13. Grunstein R.R., Ho K.Y., Berthoin-Jones M., Stewart D., Sullivan C.E.: Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 150: 496-502.
14. Guillemainault C & van den Hoed J.: Acromegaly and narcolepsy. *Lancet* 1979; 2: 750-51.
15. Baum H., Lüdecke D.K., Herrmann H.D.: Carpal tunnel syndrome and acromegaly. *Acta Neurochir.* 1986; 83: 54-55.
16. Weir B.: Pituitary tumors and aneurysms: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1992; 30: 585-591.
17. Katznelson L., Kleinberg D., Vance M.L., Stavrou S., Pulaski K.J., Schoenfeld D.A., Hayden D.L., Wright M.E., Woodburn C.J., Klibanski A.: Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54: 183-88.
18. Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Satta M.A., Islam N., Monson J.P., Besser G.M., Grossman A.B.: Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 2731-35.

19. Kasayama S., Otsuki M., Takagi M., Saito H., Sumitani S., Kouhara H., Koga M., Saitoh Y., Ohnishi T., Arita N.: Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin. Endocrinol.* 2000; 52: 549-555.
20. Ruchala M., Skiba A., Gurgul E., Uruski P., Wasko R., Sowinski J.: The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2009; 30(3): 382-6.
21. Bałdys-Waligórska A., Krzentowska A., Gołkowski F., Sokołowski G., Hubalewska-Dydejczyk A.: The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynologia Polska* 2010; 61(1): 29-34.
22. Renehan A.G., Bhaskar P., Painter J.E., O'Dwyer S.T., Haboubi N., Varma J., Ball S.G., Shalet S.M.: The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(9): 3417-24.
23. Ruchala M., Stangierska L., Gurgul E., Stangierski A., Fajfer J., Sowinski J.: The effect of octreotide treatment on somatic and psychological symptoms of acromegaly. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2010; 31(2): 265-9.
24. Pantanetti P., Sonino N., Arnaldi G., Boscaro M.: Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary* 2002; 5: 17-19.
25. Furman K., Ezzat S.: Psychological features of acromegaly. *Psychother. Psychosom.* 1998; 67: 147-153.
26. Matta M.P., Couture E., Cazals L., Vezzosi D., Bennet A., Caron P.: Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158: 305-310.
27. Bolanowski M., Bar-Andziak E., Kos-Kudła B. et al.: Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyn do leczenia operacyjnego akromegalii. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58: 350-353.
28. Melmed S., Calao A., Barkan A. et al.: Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1509-1517.
29. Gustina A., Chanson P., Bronstein M.D. et al.: A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 3141-3148.

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Marek Ruchała
Katedra i Klinika Endokrynologii,
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. (61) 869-15-93
e-mail: mruchala@ump.edu.pl