

AKROMEGÁLIA – DIAGNOSTICKY PODHODNOTENÉ OCHORENIE

Ján Podoba, Ľudmila Trejbalová

Katedra endokrinológie a I. interná klinika FZŠŠ SZU, Bratislava

Akromegália svojimi dysmorfiami nielen strpčuje život pacientom, ale v dôsledku orgánových a metabolických komplikácií zvyšuje morbiditu a mortalitu. Klinická symptomatológia sa vyvíja nenápadne a pomaly. Väčšina pacientov sa preto diagnostikuje neskoro, v štádiu kostných dysmorfii a veľkých adenómov hypofýzy. V súčasnosti sú presne definované kritériá hormonálnej kontroly ochorenia, ktorých dosiahnutie znamená normalizáciu mortality pacientov. Popri neurochirurgickej liečbe a stereotaktickej rádiokirurgii sa do popredia dostáva aj medikamentózna terapia. Úspech liečby však závisí hlavne na včasnom zachytení ochorenia. Autori poukazujú na niektoré počiatočné a menej známe prejavy akromegálie, rozpoznanie ktorých umožňuje včasnú diagnostiku a účinnú liečbu.

Kľúčové slová: akromegália, rastový hormón, klinický obraz, diagnostika, liečba.

ACROMEGALY – DIAGNOSTICALLY UNDERESTIMATED DISEASE

Acromegaly with its disfigurements not only embitters the life of the patients, but due to its organ and metabolic complications increases morbidity and mortality. Clinical symptomatology develops inconspicuously and slowly. In majority of cases the diagnosis is delayed and the patients are shown to harbor bone dysmorphic changes and pituitary macroadenomas. At present there are defined exact criteria for hormonal control of the disease. Achievement of these goals results in mortality normalisation. Recently, in addition to neurosurgery and stereotactic radiosurgery medical treatment is coming to the force. Success of therapy depends mainly on early diagnosis of the disease. The authors notify some initial and less known signs of acromegaly. Cognition of them enables early diagnostics and effective treatment.

Key words: acromegaly, growth hormone, clinical picture, diagnostics, treatment.

Via pract., 2008, roč. 5 (7/8): 303–307

Úvod

Akromegália je **zriedkavé ochorenie**. Mnohí lekári sa s ním nestretnú počas celého profesionálneho života. Napriek tomu si ho väčšina pamätá zo študentských čias pre nápadnú a raritnú symptomatológiu. Učebnice vnútorného lekárstva, ako aj endokrinológie, však ešte donedávna neuvádzali to najpodstatnejšie – prognostické údaje. Neličená alebo nedostatočne kontrolovaná akromegália **významne zvyšuje mortalitu** (dvoj- až štvornásobne), pričom priemerne skraca život asi o 10 rokov. Takmer 70 % pacientov zomiera pred šesťdesiatym rokom života. Príčinou sú hlavne kardiovaskulárne, menej pľúcne a nádorové ochorenia (1, 2, 3, 4).

Epidemiologické údaje

Incidenca ochorenia sa v literatúre bežne uvádza v rozpätí **2 – 4/1 000 000/rok** s prevalenciou priemerne 40/1 000 000. Epidemiologické údaje v jednotlivých krajinách sa však neraz významne odlišujú. Rozdiely sú aj medzi ekonomicky a zdravotnícky vyspelými krajinami. Zatiaľčo práce z Veľkej Británie uvádzajú prevalenciu 38/1 000 000, vo Švédsku je tento údaj 69/1 000 000 (1, 2, 3). Vysvetlenie spočíva v lepšom odhaľovaní ochorenia, v lepšej úrovni všeobecnej preventívnej činnosti lekárov prvého kontaktu. V období, kedy boli vyššie uvedené práce publikované, sa akromegália na Slovensku diagnostikovala raritne (1 – 2 prípady ročne). V súčasnosti sa diagnostikuje v **SR približne 8 – 10 nových prípadov/rok**.

Vývoj v prístupoch k liečbe

Aj terapeutické možnosti boli donedávna obmedzené. Ešte pred 20 rokmi boli pacienti odosielaní na operačné výkony na neurochirurgické kliniky do Prahy a Hradca Králové. Cieľom **chirurgickej liečby** bolo odstrániť (zmenšiť) masu tumoru, a tak vytvoriť predpoklady na ústup (zmiernenie) symptómov a zastavenie progresie deformít. Význam dôslednej metabolickej kontroly ochorenia nebol ešte vôbec známy a účinná farmakoterapia nebola dostupná.

V posledných dvoch desaťročiach sa však veľa zmenilo. Neurochirurgovia v Slovenskej republike dosahujú porovnateľné výsledky ako renomované zahraničné pracoviská. Pribudli ďalšie efektívne terapeutické modality, **externá rádioterapia lineárnym urýchľovačom** a medikamentózna **liečba analógmi somatostatínu**. V mortalitných štúdiách sa jednoznačne dokázalo, že dobrá metabolická kontrola ochorenia umožňuje normalizovať prežívania pacientov. Jasne sa určili hormonálne parametre, ktoré je potrebné liečbou dosiahnuť (4, 5, 6, 7). Vypracovali sa medzinárodne uznávané terapeutické odporúčania. Cieľom liečby v súčasnosti už nie je iba dosiahnuť zmenšenie masy tumoru a zastavenie progresie deformít, ale aj zastaviť vývoj kardiovaskulárnych komplikácií a dosiahnuť normalizáciu mortality a prežívania pacientov v porovnaní so zdravou populáciou (8, 9, 10).

Terapeutický úspech závisí najmä na štádiu, v ktorom sa choroba diagnostikuje. Čím je adenóm hypofýzy menší, tým je väčšia šanca na dosiahnutie

plnej hormonálnej remisie. **Obťažnosť diagnostiky** však spočíva v tom, že klinické príznaky sa vyvíjajú pomaly a nenápadne. Väčšina pacientov sa preto diagnostikuje neskoro, v štádiu nápadných deformácií skeletu, kedy už tumor hypofýzy dosiahol veľkosť makroadenómu, neraz s prerastaním mimo priestor tureckého sedla (11, 12).

Cieľom článku je upozorniť lekárov prvého kontaktu, ktorí sú prvým ohniskom diagnostického reťazca, na niektoré menej nápadné, avšak jednoznačné symptómy a príznaky včasných štádií akromegálie. Vzhľadom na súčasné terapeutické možnosti podchytenie a liečba ochorenia v začiatočných štádiách umožní znížiť morbiditu a normalizovať mortalitu pacientov.

Rastový hormón – fyziológia

Regulácia sekrécie rastového hormónu

Rastový hormón (RH) tvoria a secerujú **somatotropné bunky**, ktoré predstavujú 50 % bunkovej populácie adenohypofýzy. Do cirkulácie sa RH vylučuje v mnohonásobných sekrečných pulzoch (približne 13 za 24 hod.). U zdravých osôb predstavuje 24-hodinový profil plazmatickej koncentrácie RH stabilnú nízku hladinu prerušovanú sekrečnými pulzami. Pulzy s najvyššou amplitúdou nastávajú bezprostredne po zaspaní. Spánok vždy indukuje sekréciu RH, bez ohľadu na jeho dĺžku, prerušovanie, či dennú dobu. Ďalšími stimulmi pre sekréciu RH sú stres a fyzická záťaž. Vekom sekrécia RH klesá,

čo je spôsobené väčšími poklesom amplitúdy ako frekvencie pulzov (13, 14).

Pulzný spôsob sekrécie, esenciálny pre normálny účinok RH, je regulovaný komplexom hypotalamických stimulačných a inhibičných faktorov:

- k **stimulačným faktorom** patria najmä *somatoliberín* (GHRH – growth hormone-releasing hormone) a ghrelín;
- hlavným **inhibičným faktorom** je *somatostatín*, ktorý udržiava nízku koncentráciu RH medzi pulzami.

Somatoliberín aj somatostatín sú pod kontrolou nadradených nervových centier, ktorú predstavuje **adrenergná, dopaminergná a cholinergná regulácia** (15).

Ďalšie dôležité endogénne sekretagogy rastového hormónu je **ghrelín**, novoobjavený (r. 1999) mozgový a gastrointestinálny peptid (28 AMK). Jedným z najdôležitejších centrálnych účinkov ghrelínu, okrem stimulácie sekrécie RH, je regulácia príjmu potravy. Zvyšuje apetít a stimuluje tukové zásoby. Zasahuje do regulácie spánku a chovania. Sekréciu ghrelínu znižuje príjem potravy, dlhodobé hladovanie, obezita, zvyšuje ju hlad, nízky BMI a iné (15).

Účinky rastového hormónu

Hlavnou úlohou RH je **podpora rastu**. Jeho hyposekrécia počas vývoja spôsobuje **nanizmus**, na druhej strane hypersekrécia pred pubertou zapríčiňuje **gigantizmus** a u dospelých **akromegáliu**. Jeho sekrécia pretrváva aj po ukončení rastu. RH má významné metabolické účinky a jeho deficit v dospelosti má klinickú symptomatológiu. Receptory pre RH sa nachádzajú vo väčšine tkanív organizmu, najväčšiu hustotu majú v pečeni.

V ovplyvnení metabolizmu sa pozorovali **dva protichodné účinky RH**:

- **akútny inzulín podobný účinok**. Účinky RH vo včasnej fáze sú podobné účinkom inzulínu. Vo svaloch a v pečeni sa zvyšuje vychytávanie AMK a ich inkorporácia do proteínov. Zvyšuje sa využítie glukózy, glykogenéza a lipogenéza;
- **chronický alebo neskorý antiinzulínový (diabetogénny) účinok**. Po odznení akútneho účinku nastupuje chronický. Antiinzulínový účinok zahŕňa hyperglykémiu, hyperinzulinémiu, zvýšenú lipolýzu, zníženú využítie glukózy, zvýšenú koncentráciu neesterifikovaných mastných kyselín (MK) a inzulínovú rezistenciu. Antiinzulínové pôsobenie reprezentuje hlavný fyziologický metabolický účinok stresových hormónov, medzi ktoré patrí aj RH (13, 15).

RH účinkuje v cieľových tkanivách priamo aj nepriamo. Pôvodne sa predpokladalo, že najdôležitejšia funkcia RH, ktorou je stimulácia rastu, sa

uskutočňuje iba nepriamo, prostredníctvom RH indukovanej sekrécie inzulínu podobného rastového faktora – 1 (IGF-1). Neskôr sa však zistilo, že u laboratórných zvierat lokálne podanie RH podporuje rast tiež. Existenciu priameho účinku podporuje niekoľko experimentálnych prác, distribúcia receptorov RH takmer vo všetkých tkanivách, ako aj nanizmus pri mutácii receptora pre RH (*Laronov syndróm*). Metabolické účinky RH u dospelých sú pravdepodobne tiež spôsobené priamym účinkom prostredníctvom receptorov v cieľových tkanivách (13). Uznáva sa duálna teória účinku, podľa ktorej RH stimuluje rast a vývoj prekursorových buniek a ich ďalšia klonálna expanzia je sprostredkovaná inzulínou podobnými rastovými faktormi (IGF).

Inzulín podobný rastový faktor –1

IGF predstavujú rodinu **polypeptidov**, ktorú tvorí **IGF-1** (70 AMK), **IGF-2** (67 AMK) a proinzulín. Najdôležitejší z nich, IGF-1, sa tvorí v mnohých orgánoch tela a má dôležité **účinky podporujúce rast**, ako aj **metabolické účinky**. Tvorbu IGF-1 indukuje RH. Ich hladiny v sére obvyčajne dobre korelujú. Najvýznamnejším producentom IGF-1 je pečeň, ktorá ho vylučuje do krvi a je hlavným prispievateľom do cirkulujúceho poolu IGF-1 (80 %). Do krvi secernovaný IGF-1 pôsobiaci vo vzdialených cieľových tkanivách spĺňa kritériá klasického hormónu. Na druhej strane sa IGF-1 tvorí aj lokálne v mnohých tkanivách (obličky, gastrointestinálny trakt, svalstvo, chrupka), kde pôsobí na bunky susediace s bunkami, ktoré sú jeho zdrojom. Tu funguje IGF-1 ako parakrinný a autokrinný rastový faktor. Hlavným extrahepatálnym zdrojom IGF-1 sú fibroblasty a iné bunky mezenchymového pôvodu, v chrupke prochondrocyty a v kosti osteoblasty (16). IGF sa tvoria vo všetkých tkanivách a predstavujú dôležité systémové regulátory rastu, ktoré zabezpečujú proporcionálny rast orgánov a tkanív.

Najdôležitejšie **faktory**, ktoré sa uplatňujú v regulácii tvorby IGF-1 sú **vek, nutričný stav a intenzita sekrécie RH**. Plazmatické koncentrácie IGF-1 stúpajú od raného detstva, dosahujú vrchol v puberte a následne do konca druhej dekády rýchlo poklesnú. Od 20. roku klesajú pomalšie, avšak plynule. Vo veku 60 rokov predstavuje koncentrácia IGF-1 50 % hodnoty dvadsaťročnej osoby (16).

Hlavným hormonálnym determinantom sérovej koncentrácie IGF-1 je RH. Normálna koncentrácia IGF-1 v sére je silným dôkazom toho, že sa nejde o deficit RH, avšak nízka hladina nie je dôkazom tohto deficitu. **Nízke koncentrácie IGF-1** nemajú iba pacienti s *hypopituitarizmom*. Možno sa s nimi stretnúť pri podvýžive, hypotyreóze, ťažkých chronických ochoreniach s katabolizmom (cirhóza pečene, renálna insuficiencia, chronické črevné zápalové ochore-

nia) a u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom typu I.

Pri akromegálii je **vzostup IGF-1** pravidlom, priemerné koncentrácie u pacientov sú približne 7-krát vyššie v porovnaní so zdravými. Senzitivita a špecifita jednorázového vyšetrenia IGF-1 je pre diagnostiku akromegálie 97 %. Monitorovanie koncentrácie IGF-1 v sére je užitočné pre sledovanie efektu liečby akromegálie (16, 17).

Okrem rast potencujúceho účinku má IGF-1 dôležité **anabolické účinky**. Zvyšuje *glykogenézu* a *lipogenézu*. Zvyšuje senzitivitu na inzulín nielen u zdravých, ale aj u pacientov s ťažkou inzulínovou rezistenciou. Znižuje štiepenie bielkovín, zvyšuje syntézu proteínov a spôsobuje pozitívnu dusíkovú bilanciu. Zvyšuje kostný obrat s prevahou osteoformácie (16).

Príčiny akromegálie

Akromegália sa definuje ako **klinický následok autonómnej hypersekrécie rastového hormónu po ukončení telesného rastu** (zväčšenie akralných častí tela). Ak táto porucha sekrécie nastane pred ukončením rastu, vzniká **gigantizmus** a následne **gigantoakromegália**.

Príčinou ochorenia je v 99 % prípadov **adenóm hypofýzy nadmerne secernujúci RH**, výnimočne vzniká akromegália ako *paraneoplastický endokrinný syndróm* (napr. ektopickou nádorovou tvorbou GH-RH) alebo ako *následok hypotalamickej dysregulácie* (hypersekrécia GH-RH, alebo hyposekrécia somatostatínu). Adenómy hypofýzy sa klasicky delia podľa veľkosti na makroadenómy (> 1 cm) a mikroadenómy (< 1 cm). V čase určenia diagnózy sa v dvoch tretinách prípadov zisťujú makroadenómy, neraz so supra-, infra-, alebo paraselárnou propagáciou (11, 12).

Klinická symptomatológia

Klinický obraz sa rozvíja postupne v priebehu viacerých rokov až desaťročí. Postihnutí, ani ich okolie (vrátane lekárov), **pomaly vznikajúcim telesným zmenám** dlho nevenujú pozornosť. Na odborné vyšetrenie pacienti prichádzajú vo väčšine prípadov až v pokročilom štádiu choroby s ťažkými *kostnými dysmorfiami, orgánovými a metabolickými komplikáciami* a veľkými *adenómami hypofýzy*, ktoré znižujú šancu na ich kompletne odstránenie a dosiahnutie remisie hormonálnej aktivity ochorenia. Pre úspešnú liečbu je potrebné odhaliť ochorenie vo včasných štádiách (11, 12). Klinickú symptomatológiu možno rozdeliť na príznaky vyplývajúce z hypersekrécie rastového hormónu a prejavy z masy (veľkosti) tumoru.

Príznaky z hypersekrécie RH

K počiatočným príznakom patrí **jemný opuch prstov rúk so zníženou zručnosťou, opuch a zhrub-**

Obrázok 1. Akromegalická dysmorfia.



Tabuľka 1. Včasné príznaky akromegálie.

Zníženie zručnosti a opuchy prstov
Opuchy a zhrubnutie črt tváre
Extrémne potenie a seborea
Unaviteľnosť
Polyartralgie

Tabuľka 2. Príznaky, ktoré iniciovali diagnostiku.

Potenie (1/22)	Cefalea (3/22)	Artralgie (2/22)
Dysmorfia (4/22)	Opuchy prstov (1/22)	Náhoda (4/22)

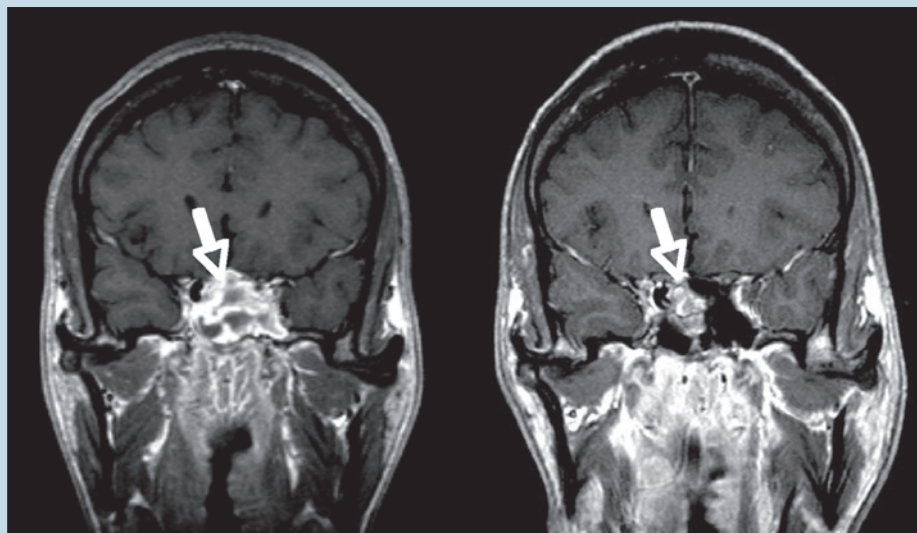
Tabuľka 3. Symptómy a príznaky akromegálie.

Potenie 59%	Parestézie 45%	Dysmorfia (subjektívne vnímaná) 41%	Artralgie 32%
Cefalea 32%	Slabosť 27%	Karpálny tunel 14%	Poruchy zraku 9%

nutie črt tváre, extrémne potenie, seborea a nepriemeraná unaviteľnosť. Časté sú **polyartralgie**, hlavne veľkých kĺbov dolných končatín, znemožňujúce aj pomerne mladým ľuďom dostatočnú mobilitu. Jedným z prvých príznakov môže byť aj **syndróm karpálneho kanála**. Zmnoženie väziva v karpálnom tuneli je príčinou parestézií a bolestí prstov rúk (tabuľka 1).

V neskorších štádiách sa k zmenám mäkkých tkanív pridávajú aj kostné. Akromegalická dysmorfia umožňuje diagnózu na prvý pohľad. Pacienti majú **zhrubnuté pery, veľký jazyk, zväčšenú nos a ušnice, zväčšenú a prominujúcu mandibulu s rozstupom zubov** oboch čeľustí, **zvýraznené nadočnicové oblúky** (obr. 1). **Zväčšuje sa lebka, hrudník je súdkovitý** s výraznou hrudnou kýfózou. Typickým a nápadným prejavom je **zväčšenie rúk aj chodidiel** so zhrubnutými prstami. Dlane sú však veľmi jemné, pripomínajú zamat. Cielenu anamnézou možno získať údaje o tesnom prsteni, zväčšení čísla topánok, rukavíc, či klobúka. Pre posúdenie progresie akromegalických zmien tváre sú dôležité fotografie z nedávnej i dávnejšej minulosti (11, 12). Vzniká **generalizovaná visceromegália**, ktorá sa

Obrázok 2. Makroadenóm hypofýzy pred a 6 mesiacov po liečbe analógom somatostatínu (MRI hypofýzy, koronárne rezy).



prejaví najmä na štítnej žľaze (uzlová struma) a na srdci (kardiomyopatia). Pacienti majú často **polypózu hrubého čreva a zvýšený výskyt neoplázií**, najmä karcinómu štítnej žľazy, menej často kolorektálneho karcinómu (3, 18).

Príznaky masy tumoru

K príznakom masy tumoru patrí najmä **bolesť hlavy**, ktorá je pre akromegáliu typická. Pri oneskorenej diagnostike dosahujú **makroadenómy hypofýzy** veľké rozmery, šíria sa supra-, para-, alebo infraselárne. Pri supraselárnom šírení môžu spôsobiť útlak zrakových nervov s následnými **poruchami zraku**. Vznikajú skotómy v zorných poliach. Typickým príkladom postihnutia zrakových nervov v oblasti chiazmy je **bitemporálna hemianopsia** alebo **kvadranopsia** (11, 12).

Dalšie symptómy

Niektoré klinické údaje nášho súboru 22 pacientov diagnostikovaných v rokoch 2005 až 2007 uvádzame v tabuľkách 2 a 3. Na endokrinologické vyšetrenie sa niektorí pacienti dostali náhodne alebo veľmi atypickým spôsobom.

Adenómy hypofýzy secernujúce RH (**somatotropinómy**) v tretine prípadov produkujú nadmerne aj **prolaktín**, čo sa u žien pomerne zavčasu prejaví **poruchami menštruačného cyklu** alebo menej často **galaktoreou**. Progresia adenómu spôsobuje útlak a atrofiu ostatného tkaniva hypofýzy s postupným výpadom trojných funkcií hypofýzy. Kombinuje sa hypersekrécia RH s hypopituitarizmom. Najprv vzniká gonádotropínová insuficiencia, neskôr tyreotropínová a na záver aj deficit sekrécie adrenokortikotropínu. Pri veľkých tumoroch vzniká **diabetes insipidus**. Pacient je okrem dôsledkov hypersomatotropinizmu vitálne ohrozený najmä zlyhaním regulácie funkcie kôry nadobličiek

v stresových situáciách. Ďalšou endokrinnou komplikáciou môže byť **diabetes mellitus** a **artériová hypertenzia** (11, 12).

Z uvedeného vývoja symptomatológie je celkom jasné, z akých dôvodov sa ochorenie diagnostikuje neskoro. Včasné príznaky sú nešpecifické a neskoré príznaky sú bežné. Bolesti hlavy sú v bežnej populácii časté, rovnako ako prevalencia artériovej hypertenzie a diabetu. Ak pacient neopíše presne svoje zrakové ťažkosti, návšteva u oftalmológa končí predpisom korekcie domnej refrakčnej chyby, namiesto vyšetrenia perimetra. Z vyššie uvedeného vyplýva, že ak sa ochorenie má diagnostikovať včas, treba naň myslieť.

Diagnostika akromegálie

Vzhľadom na pulzný charakter sekrécie RH, jeho jedna zvýšená hodnota v sére nedokazuje akromegáliu. V diagnostike sa používa **supresívny glukózový test**. Závažnosť glukózou (o-GTT) u zdravého jedinca spôsobí supresiu sekrécie RH a pokles jeho koncentrácie v sére na hodnotu < 1 ng/ml. Hormonálne aktívnu akromegáliu dokazuje rôzne zvýšená bazálna hodnota RH, najmä však jeho nesupresibilita < 1 ng/ml v o-GTT, ako aj zvýšená koncentrácia IGF-1 v sére. Koncentrácia RH < 0,4 ng/ml (pri náhodnom odbere) a normálna koncentrácia IGF-1 vylučujú akromegáliu. Po dôkaze hypersomatotropinizmu nasleduje zobrazovacie vyšetrenie (**MR hypofýzy a celej selárnej oblasti**). Dopĺňujú sa vyšetrenia zamerané na overenie funkčnej kapacity hypofýzy (vylúčenie/potvrdenie hypopituitarizmu), prítomnosť diabetes insipidus, diabetes mellitus a artériovej hypertenzie. K štandardným patrí **vyšetrenie počítačovým perimetrom a echokardiografia**. Pátra sa po malígnych nádoroch, najmä štítnej žľazy a hrubého čreva (11, 12, 13, 16, 17).

Liečba akromegálie

Cieľom liečby v súčasnosti nie je iba odstrániť, či zmenšiť tumor a zmierniť dôsledky hypersomatotropizmu. Cieľom je dosiahnuť plnú **remisiu hormonálnej aktivity ochorenia** (biochemickú kontrolu) a **normalizovať prežívanie** pacientov. Vo viacerých mortalitných štúdiách sa dokázalo, že prežívanie pacientov sa normalizuje, ak sa pri opakovaných odberoch dosiahne priemerná koncentrácia RH < 2,5 ng/ml.

Biochemická kontrola ochorenia znamená dosiahnuť **normálnu koncentráciu IGF-1 a pokles RH** v o-GTT na koncentráciu < 1,0 ng/ml. Pri dosiahnutí týchto parametrov ustupujú zmeny mäkkých tkanív a upravujú (normalizujú) sa metabolické odchylky. Kostné dysmorfie sú však trvalé (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Chirurgická liečba. Prvé miesto v terapeutických postupoch patrí neurochirurgii. V súčasnosti sa pri **exstirpácii tumoru** zásadne preferuje transsfenoidálny prístup. Frontálna kraniotómia sa používa výnimočne, iba v prípadoch makroadenómu s významnou supraselárnou propagáciou. Dobré operačné výsledky s odstránením celého adenómu a biochemickou kontrolou akromegálie sa dosahujú najmä pri mikroadenómoch. Vzhľadom na pokroky v neurochirurgii sa vykonáva selektívna adenomektómia s prezerváciou normálneho zdravého tkaniva a tým aj tropných funkcií hypofýzy. Pri makroadenómoch neraz nie je možné exstirpovať celý tumor, zostávajú hormonálne aktívne rezíduá. Navyac po radikálnom výkone môže vzniknúť (pan)hypopituitarizmus s potrebou celoživotnej komplexnej hormonálnej substitúcie (11, 12).

Rádioterapia. Ak sa operačným výkonom nedosiahne biochemická kontrola ochorenia, prístupuje sa k externej rádioterapii, presnejšie k **stereotaktickej rádioneurochirurgii**. (11, 12). V súčasnosti sa používa hlavne lineárny urýchľovač (RAT-LINAC), prípadne Leksellov gama nôž (v ČR). K biochemickej kontrole akromegálie však dochádza až s odstupom niekoľkých mesiacov až rokov. Navyac sa po ožiarení postupne vyvinie panhypopituitarizmus.

Farmakoterapia. Ďalšou momentálne veľmi preferovanou liečebnou metódou je **podávanie somatostatínových analógov**. Ide o injekčné depotné preparáty syntetického analógu somatostatínu – **lanreotidu** alebo **oktreotidu** (Somatuline Autogel, Sandostatin LAR), ktoré sa podávajú v 2 až 4-týždňových intervaloch. Dávka prípravku a frekvencia podávania injekcií sa titruje do dosiahnutia normálnych hodnôt koncentrácie IGF-1. Jednoznačnou indikáciou tejto liečby je nedostatočná metabolická kontrola akromegálie po operácii a ožiarení rezídua tumoru. Je indikovaná aj na prekrytie obdobia, kým

po RAT nenastane pokles sekrécie RH. Mnohí autori uprednostňujú túto farmakoterapiu pred RAT, vzhľadom na jej možné vedľajšie účinky. Vo viacerých klinických štúdiách sa podávali tieto prípravky ako liečba prvej línie. Biochemická kontrola sa dosiahla u 50 až 75 % pacientov a redukcia objemu tumoru aspoň o 30 – 50 % u 70 až 80 % pacientov (19, 20, 21). Podobné skúsenosti máme aj na našom pracovisku (obrázok 2).

Aktuálne sa uznávajú nasledovné **indikácie pre primárnu medikamentóznú liečbu akromegálie**:

- vysoké operačné riziko,
- odmietnutie operácie,
- malá pravdepodobnosť biochemickej kontroly po operácii (invazívne tumory, propagácia do sinus cavernosus),
- zachovanie fertility (10).

Pri veľkých invazívnych makroadenómoch s malou pravdepodobnosťou kompletnej exstirpácie a biochemickej kontroly sa odporúča zmenšiť objem tumoru farmakoterapiou trvajúcou 6 až 12 mesiacov, ktorou sa významne zlepšia vyhliadky úspechu neurochirurgickej liečby (10, 22).

Záver

Akromegália je chronické ochorenie, ktoré svojimi dysmorfiami nielen strpcuje život pacientov, ale svojimi komplikáciami ho aj významne skracuje. Aktuálnymi terapeutickými prístupmi je možné u veľkého podielu pacientov dosiahnuť biochemickú kontrolu ochorenia a normalizáciu ich prežívania. Úspech terapie však závisí najmä od skorkej diagnostiky a odhalenia ochorenia v štádiu čo najmenšieho adenómu hypofýzy. Toto je možné iba vtedy, ak sa na ochorenie myslí a ak lekári poznajú včasné, málo špecifické prejavy ochorenia. Zachytenie podozrivých pacientov spočíva na erudícii lekárov prvého kontaktu. Ich úloha v manažmente pacientov je rovnako dôležitá ako úloha vysoko špecializovaného endokrinológa. Predstavujú prvé ohnisko interdisciplinárnej spolupráce a aj od ich vedomostí závisí terapeutický úspech celého tímu.

doc. MUDr. Ján Podoba, CSc.

Katedra endokrinológie a I. interná klinika FZŠŠ SZU
Limbová 12, 83 03 Bratislava
e-mail: podoba.jmz@stonline.sk

Literatúra

1. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988; 223: 327–335.
2. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 71–79.
3. 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 (8): 2730–2734.
4. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *QJM* 1993; 86 (5): 293–299.
5. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994; 41 (1): 95–102.
6. Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (10): 3419–3426.
7. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 667–674.
8. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2646–2652.
9. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526–529.
10. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, HO K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A, for the Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants: Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054–4058.
11. Kreze A st. Hyperpituitarizmus v dospelom veku. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J (Eds), *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava AEP 2004: 153–157.
12. Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S (Ed). *The Pituitary*. Cambridge Massachusetts Blackwell Science 1995: 413–442.
13. Kopchick JJ. Growth Hormone. In: DeGroot LJ, Jameson JL (Eds). *Endocrinology 4th edition Philadelphia London WB Saunders Company* 2001: 389–404.
14. Vigaš M, Koška J. Patofyziológia hypotalamo-hypofýzového systému. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J (Eds). *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava AEP 2004: 117–131.
15. Gaylinn BD, Nass R, Toogood AA, Thorner MO. Growth Hormone-Releasing Hormone and Growth Hormone Secretagogues: Basic Physiology and Clinical Implications. In: DeGroot LJ, Jameson JL (Eds). *Endocrinology 4th edition Philadelphia London; WB Saunders Company* 2001: 405–426.
16. Clemmons DR. Insulin-Like Growth Factor-1 and Its Binding Proteins. In: DeGroot LJ, Jameson JL (Eds). *Endocrinology 4th edition Philadelphia London; WB Saunders Company* 2001: 439–460.
17. Brabant G. Insulin-like growth factor-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment. *Eur J Endocrinol* 148; 2003: S15–S20.
18. Trejbalová L, Podoba J, Trejbal D, Hnilica P. Výskyt nádorových ochorení u akromegalikov. Zborník abstraktov, XXIX. Endokrinologické dni s medzinárodnou účasťou 21.–23. september 2006: s. 9.
19. Bevan JS. Clinical Review: The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (3): 1856–1863.
20. Colao A, Pivonello R, Rosato F, Tita P, De Menis E, Barreca A, Ferrara R, Mainini F, Arosio M, Lombardi G. First-line octreotide-LAR therapy induces tumor shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 342–351.
21. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pendroncelli AM. Four-Year Treatment with Octreotide-Long-Acting Repeatably in 110 Acromegalic Patients: Predictive Value of Short-Term Results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (7): 3090–3098.
22. Burt MG, Ho KKY. Newer options in the management of acromegaly. *Int Med J* 2006; 36: 437–444.