



Rozpoznanie i leczenie akromegalii — aktualizacja rekomendacji Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

Marek Bolanowski¹, Marek Ruchała², Wojciech Zgliczyński³, Beata Kos-Kudła⁴, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁵, Andrzej Lewiński⁶

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁴Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

⁶Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Marek Bolanowski, Marek Ruchała, Wojciech Zgliczyński, Beata Kos-Kudła, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Andrzej Lewiński. *Diagnostics and treatment of acromegaly — updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol Pol 2019; 70 (1): 2–10.*

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 8–10.

Streszczenie

Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), zwykle przez guz przysadki. Rozpoznanie jest zwykle stawiane z opóźnieniem, w związku z czym często dochodzi do rozwoju różnych powikłań choroby będących przyczyną zwiększonego zagrożenia zgonem. U chorych z nadciśnieniem, niewydolnością serca, cukrzycą, artropatiami, nietypowymi dla wieku, należy zwrócić uwagę na występowanie objawów akromegalii. Oznaczanie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) powinno być stosowane jako badanie przesiewowe przy podejrzeniu akromegalii. Dalsza diagnostyka i leczenie powinny być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach. Leczeniem pierwszego rzutu jest wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki z dostępu przez zatokę klinową. Pacjentów, u których jest szansa na wyleczenie w wyniku operacyjnego usunięcia guza przysadki, po przygotowaniu farmakologicznym należy kierować do ośrodków mających doświadczenie w tego typu zabiegach. U pozostałych chorych oraz u pacjentów, u których leczenie neurochirurgiczne było nieskuteczne, należy stosować przewlekłe leczenie, w pierwszej kolejności analogami somatostatyny pierwszej generacji. W leczeniu drugiego rzutu należy rozważyć pazyreotyd, pegwisomant, kabergolinę lub ich kombinacje. W każdym przypadku chorych należy objąć obserwacją przez całe życie w celu monitorowania i aktywnego leczenia następstw akromegalii. Obecne zalecenia są uaktualnioną wersją rekomendacji publikowanych w Endokrynologii Polskiej w 2014 roku. Uwzględniają one krajowe realia i powinny być pomocne w postępowaniu z pacjentami chorymi na akromegalię.

Słowa kluczowe: akromegalia; diagnostyka; leczenie; zalecenia

Wprowadzenie

Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii po raz pierwszy opublikowano w 2014 r. [1]. Nawiązywały one do postępujących zmian kryteriów rozpoznawania, wyleczenia i kontroli farmakologicznej choroby, a także nowych możliwości terapeutycznych [2, 3]. Zwracały także szczególną uwagę na rozwój powikłań akromegalii wpływających negatywnie na długość i jakość życia pacjentów [4]. Od tego czasu osiągnięto dalszy postęp w diagnostyce i zwiększyła się dostępność różnych form farmakoterapii, w związku z czym pojawiła się potrzeba uaktualnienia zaleceń i dostosowania ich do

nowych możliwości terapii, z uwzględnieniem krajowej specyfiki [5, 6].

Charakterystyka choroby

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), najczęściej przez guz przysadki. Prowadzi do zmian wyglądu zewnętrznego z powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostu tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych, które są przyczyną pogorszenia jakości życia i jego skrócenia [7–9]. Objawy akromegalii zestawiono w tabeli I [1].



Tabela I. Objawy kliniczne akromegalii [1]

Objawy ogólne	Powiększenie: rąk, stóp, twarzoczaszki (nos, żuchwa, zatoki czołowe), języka Pogrubienie rysów twarzy Obrzmienie tkanek miękkich Powiększenie narządów wewnętrznych Przyrost masy ciała Wzmoczona potliwość Nadmierne owłosienie Zmiana barwy głosu
Układ krążenia	Nadciśnienie tętnicze Duszność, obrzęki (niewydolność serca) Zaburzenia rytmu serca
Układ oddechowy	Obturacyjny bezdech w czasie snu, chrapanie Upośledzona drożność górnych dróg oddechowych
Układ hormonalny	Nietolerancja glukozy/cukrzyca Wole, zaburzenia czynności tarczycy Mlekoktok Możliwość guzów innych gruczołów (zespół MEN)
Układ pokarmowy	Zaparcia, możliwe wydłużenie i poszerzenie jelita grubego (megakolon) Bóle brzucha, krew w kale (polipy i uchyłki jelita grubego)
Układ moczowo-płciowy	Zaburzenia miesiączkowania Obniżenie libido Zaburzenia erekcji (hipogonadyzm) Korka nerkowa (hiperkalciuria, nadczynność przytarczyc — MEN)
Układ nerwowy	Bóle głowy Upośledzenie pola widzenia (makrogruczołak może uciskać skrzyżowanie nerwów wzrokowych) Parestezje, niedowłady (zespół cieśni nadgarstka)
Układ kostno-stawowy	Bóle i deformacje kości i stawów Ograniczona ruchomość stawów

Tabela II. Powikłania akromegalii [1]

Choroby układu krążenia	Nadciśnienie tętnicze (do 60%) Przerost serca (do 90%) Zaburzenia rytmu serca (do 40%) Wady zastawkowe serca (do 80%) Niewydolność serca (do 10%) Choroba niedokrwienności serca (do 40%) Nagła śmierć sercowa Udar mózgu
Choroby układu oddechowego	Obturacyjny bezdech podczas snu (do 80%) Obturacja górnych dróg oddechowych Rozstrzenie oskrzeli Rozedma płuc
Nowotwory	Złośliwe — jelita grubego (2%), tarczycy (5%), sutka i stercza Łagodne — guzy tarczycy (do 90%), polipy jelita grubego, mięśniaki macicy, łagodny rozrost stercza
Zaburzenia metaboliczne i hormonalne	Hiperinsulinemia (do 80%) Nietolerancja glukozy (do 40%) Cukrzyca (do 20%) Hiperlipidemia Hiperkalciuria (do 70%) Hipogonadyzm (do 50%) Hipertyreoza (do 15%)
Choroby układu kostno-stawowego	Zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze (do 70%) Obniżona gęstość mineralna kości (osteoporoza) Złamania kręgow
Choroby układu nerwowego	Zaburzenia pola widzenia Neuropatie Zespół cieśni nadgarstka (do 50%)

nymi do wieku [1]. Wczesne rozpoznanie umożliwia operacyjne wyleczenie choroby, stwarzając szansę przywrócenia oczekiwanej długości życia zbliżonej do populacyjnej i poprawy jego jakości.

Patogeneza

Guzy przysadki wydzielające GH (*somatotropinoma*), będące przyczyną akromegalii, są łagodnymi gruczołakami. Zazwyczaj występują sporadycznie, jedynie 5–7% powstaje na podłożu mutacji zarodkowej i może występować rodzinnie jako izolowane rodzinne gruczołaki przysadki (FIPA, *familial isolated pituitary adenoma*), zespół mnogich nowotworów wewnątrzwydzielniczych MEN typ 1 i typ 4, kompleks Carneya, gruczołak przysadki współwystępujący z *pheochromocytoma/paraganglioma* (3Pas, *pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma*) czy też akrogigantyzmem związanym z chromosomem X [13]. Częstość tych mutacji jest jednak znacznie większa u osób młodych. Sięga ona 25% i prowadzi z reguły do rozwoju gruczołaków inwazyjnych i opornych na leczenie farmakologiczne, wymagających bardziej

Epidemiologia

Częstość występowania akromegalii szacuje się na około 70 przypadków na 1 mln osób. Rocznie stwierdza się około 3–4 nowe zachorowania na 1 mln osób. Szacunkowo w Polsce na to schorzenie może cierpieć nawet około 3000 chorych. Akromegalię stwierdza się ze zbliżoną częstością u obu płci, najczęściej u osób w 4.–6. dekadzie życia. Przeważnie rozpoznanie choroby następuje dopiero po 5–10 latach od pojawienia się jej pierwszych objawów, zazwyczaj wcześniej u kobiet niż u mężczyzn [7–11]. Wyniki szczegółowych badań populacyjnych przeprowadzonych w ostatnich latach sugerują znacznie częstsze występowanie akromegalii niż dotychczas sądzono [12]. W związku z tym należy aktywnie poszukiwać choroby, szczególnie w grupie mężczyzn oraz osób z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i kostno-stawowego, nieadekwat-

agresywnego postępowania [14]. W związku z tym badania genetyczne należy rozważyć szczególnie u młodych pacjentów.

W chwili rozpoznania choroby średnica gruczolaków zwykle przekracza 10 mm, są one więc już makrogruczolakami, mogącymi prowadzić do ograniczenia pola widzenia oraz innych zaburzeń endokrynych (niedoczynność przysadki, hiperprolaktynemia). Większość objawów choroby i jej powikłań (tab. I i II) wynika z nadmiernego działania insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) na tkanki, stymulowanego przez zwiększone wydzielanie GH [7, 8]. Zwykle nasilenie objawów klinicznych, powikłań ogólnoustrojowych i stężenie GH korelują dodatkowo z wielkością guza oraz czasem utrzymywania się akromegalii. Dłuższy czas trwania nierozpoznanej i nieleczonej choroby sprzyja więc nasileniu objawów klinicznych, rozwojowi następstw metabolicznych oraz powikłań ogólnoustrojowych choroby i tym samym zmniejsza szanse całkowitego wyleczenia.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania czynnej akromegalii jest obecność objawów klinicznych (tab. I) oraz stwierdzenie zwiększonego równocześnie wydzielania IGF-1 i GH. U tych pacjentów, u których na podstawie objawów klinicznych można podejrzewać akromegalię, należy przesiewowo oznaczyć stężenie IGF-1 (ryc. 1) [1]. W przypadku uzyskania wartości podwyższonych (dla wieku i płci) zaleca się przeprowadzenie testu hamowania wydzielania GH po doustnym podaniu 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). U chorych z rozpoznąną cukrzycą zamiast OGTT należy kilkakrotnie oznaczyć stężenie GH, np. co 30 min przez 2–3 godziny. O czynnej akromegalii świadczy podwyższone stężenie IGF-1 oraz brak zahamowania wydzielania GH w OGTT poniżej $1,0 \mu\text{g/l}$ (ng/ml) lub poniżej $0,4 \mu\text{g/l}$ w przypadku stosowania ultraczułych oznaczeń GH [1, 5, 6, 15]. Przypadkowy wynik stężenia GH poniżej $1,0 \mu\text{g/l}$ pozwala wykluczyć aktywną akromegalię [2, 3]. Stężenie GH w OGTT może być zależne od wieku pacjenta, wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), płci i stosowania estrogenów, należy zatem uwzględnić te czynniki przy interpretacji testu. Przede wszystkim należy pamiętać, że fałszywie dodatni wynik stężenia GH może być efektem okresu dojrzewania, niedożywienia, doustnego stosowania estrogenów, a także niewydolności nerek lub wątroby, czy też nadczynności tarczycy. W okresie dojrzewania i w nadczynności tarczycy fałszywie podwyższone może być też stężenie IGF-1. W momencie rozpoznania choroby należy ocenić również obecność i stopień zaawansowania jej powikłań ogólnoustrojowych, zaburzeń metabolicznych

i dysfunkcji hormonalnych związanych z obecnością guza przysadki (tab. II) [1].

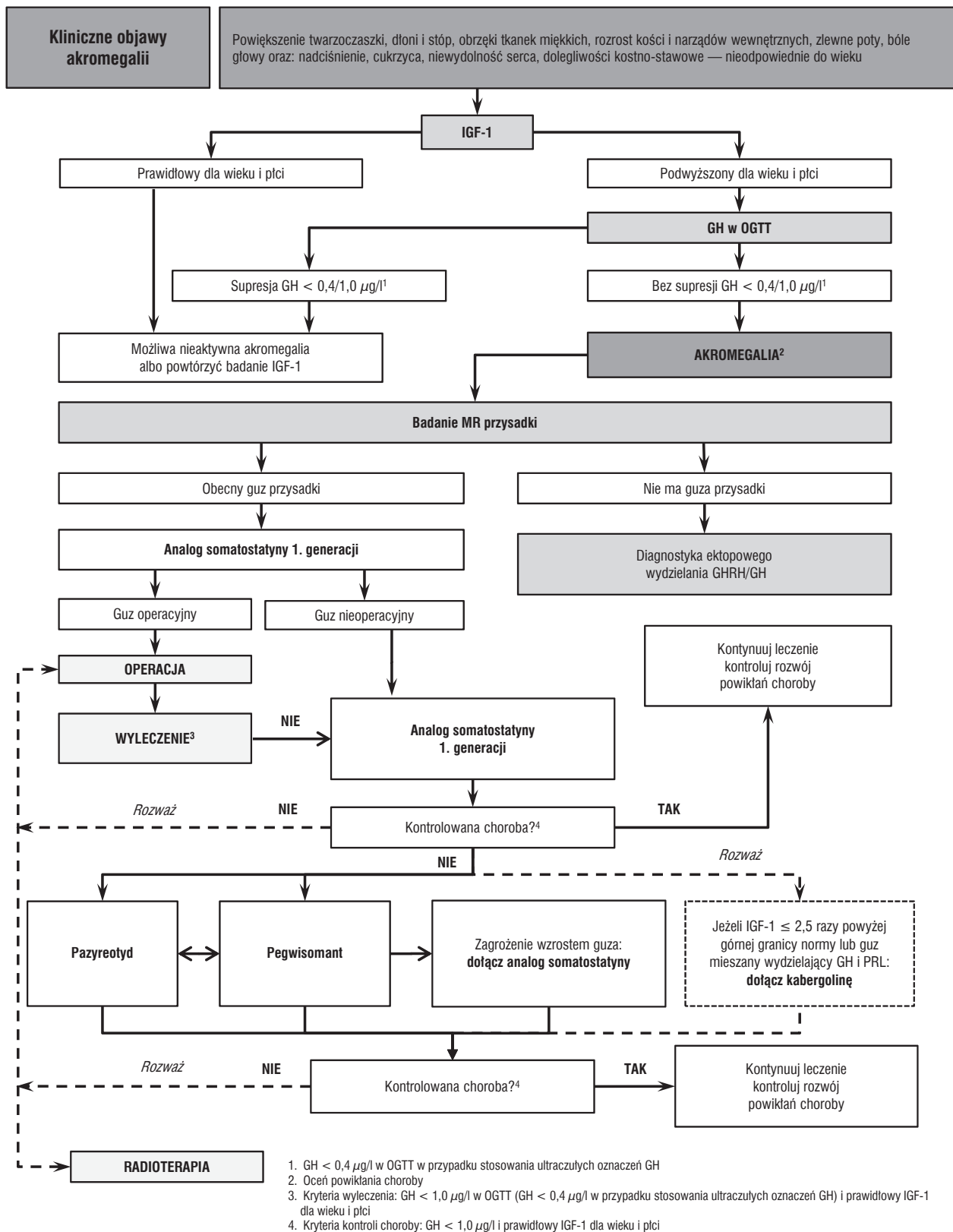
W celu jednoznacznego określenia przyczyny akromegalii konieczne jest obrazowanie okolicy siodła tureckiego metodą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) z użyciem kontrastu. W przypadku stwierdzenia makrogruczolaka przysadki należy ocenić pole widzenia. Nieuwidocznienie guza przysadki w badaniu MR nasuwa podejrzenie ektopowego wydzielania somatoliberyny (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) lub rzadziej GH przez nowotwór neuroendokryny, najczęściej oskrzeli, grasicy lub trzustki [5]. W badaniu MR guza przysadki należy także ocenić intensywność sygnału T2-zależnego w stosunku do mózgowia. Hipointensywność sygnału gruczolaka jest związana z jego strukturą bogatoziarnistą, mniejszą inwazyjnością i większą gęstością receptorów somatostatyny typu 2, co pozwala przewidzieć większą skuteczność leczenia analogami somatostatyny pierwszej generacji w zakresie redukcji wielkości gruczolaka i normalizacji hormonalnej [16].

Wczesne rozpoznanie akromegalii (zazwyczaj mniejszy guz, mniej nasilone objawy kliniczne i powikłania choroby) zwiększa skuteczność leczenia (operacyjnego i farmakologicznego), obniża koszty opieki medycznej nad chorym i potencjalnie przeciwdziała skróceniu przeżycia chorego na akromegalię.

Leczenie

Podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH i IGF-1, co wiąże się z przywróceniem oczekiwanej długości życia chorych i poprawą jego jakości. Celem drugorzędowym jest usunięcie lub istotne zmniejszenie masy guza przysadki, co powinno prowadzić do ograniczenia zaburzeń wynikających z jego ekspansji. Oba cele można osiągnąć, stosując leczenie operacyjne, farmakologiczne i rzadziej radioterapię [5, 8, 17].

Przy wyborze terapii należy oszacować możliwość jej powikłań oraz uwzględnić stan i wolę pacjenta. Zasadniczym sposobem terapii akromegalii, mogącym doprowadzić do wyleczenia, jest leczenie operacyjne — wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki, w miarę możliwości z dojścia przez zatokę klinową, z zachowaniem czynności hormonalnej pozostałej części przysadki, a w przypadku pozaprzysadkowego źródła choroby — usunięcie guza neuroendokrynnego ektopowo wydzielającego GHRH. Skuteczność i powodzenie leczenia operacyjnego guzów somatotropowych przysadki zależą od: stężenia GH, wielkości, lokalizacji i ekspansji guza oraz doświadczenia chirurga. W przypadku mikrogruczolaków sukces operacyjny (stężenie GH $< 1,0 \mu\text{g/l}$) uzyskuje się u około 70–90% chorych,



Rycina 1. Algorytm diagnostyki i leczenia akromegalii. IGF-1 — insulinopodobny czynnik wzrostu 1; GH — hormon wzrostu; OGTT — doustny test tolerancji glukozy; GHRH — somatoliberyna; PRL — prolaktyna

natomiast w przypadku makrogruczolaków jedynie w około 30–50% [17].

Oznacza to, że im większy jest guz, przebiegający dodatkowo z ekspansją pozasiodłową, tym skuteczność leczenia neurochirurgicznego jest mniejsza. Z tego powodu zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego należy rozważyć celowość przedoperacyjnego zastosowania analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu, które ułatwiają leczenie operacyjne poprzez zmniejszenie objętości i zmianę konsystencji guza przysadki oraz poprawę stanu klinicznego pacjentów [18]. U leczonych dochodzi do zmniejszenia obrzęku tkanek miękkich (łatwiejsza intubacja), następuje poprawa w zakresie czynności układu sercowo-naczyniowego (zmniejszenie nadciśnienia tętniczego i stopnia niewydolności serca), obturacyjnego bezdechu sennego oraz parametrów zaburzeń metabolicznych [19]. Leczenie takie nie powinno jednak opóźnić postępowania operacyjnego, a jedynie do niego przygotowywać. Lepsze wyniki leczenia operacyjnego uzyskuje się w ośrodkach, w których wyspecjalizowany neurochirurg przeprowadza co najmniej 50 zabiegów przezklinowych rocznie, dlatego też odpowiednio przygotowanych chorych na operację należy kierować do ośrodków wyspecjalizowanych w tego rodzaju zabiegach [5, 20].

Ze względu na to, że większość guzów w momencie rozpoznania akromegalii to makrogruczolaki, leczenie operacyjne często nie daje możliwości całkowitego wyleczenia dużej części chorych. Wówczas zaleca się zastosowanie farmakoterapii lub rzadziej — radioterapii. Usunięcie ponad 75% masy guza zwiększa skuteczność pooperacyjnego leczenia analogami somatostatyny [21]. Alternatywą bądź uzupełnieniem leczenia operacyjnego somatotropowych gruczolaków przysadki jest farmakoterapia. Gruczolaki te wykazują ekspresję receptorów dla somatostatyny, a ligandy tego receptora — analogi somatostatyny (lanreotyd i oktreotyd) — normalizują wydzielanie GH u niespełna 50% chorych z akromegalią, a u około połowy istotnie zmniejszają wielkość guza przysadki [5, 8].

W Polsce aktualnie dostępne są w farmakoterapii pierwszego rzutu akromegalii dwa analogi somatostatyny pierwszej generacji o przedłużonym działaniu:

- lanreotyd w postaci Autogel w ampułkach po 60, 90 i 120 mg do podawania podskórnego co 28 dni z możliwością wydłużenia okresu między wstrzyknięciami do 56 dni w przypadku dawki 120 mg [1, 11, 22];
- oktreotyd LAR w ampułkach po 10, 20 i 30 mg do podawania domięśniowego co 28 dni z możliwością zwiększenia dawki leku do 40 mg co 4 tygodnie u pacjentów, u których dawka 30 mg jest nieskuteczna [23].

Dawkę analogu somatostatyny należy dostosować do uzyskanych efektów klinicznych i laboratoryjnych po 3 miesiącach podawania danego leku [5]. Pod względem skuteczności i tolerancji nie ma zasadniczych różnic między wymienionymi preparatami [24]. Leczenie nimi jest bezpieczne i z reguły dobrze tolerowane. Najczęstsze objawy niepożądane to ból brzucha, luźne stolce bądź biegunka. U około 20% leczonych może rozwinąć się kamica żółciowa, bardzo rzadko może wystąpić zapalenie trzustki [11].

Analogi somatostatyny, jak wcześniej wspomniano, powinny być stosowane przez kilka miesięcy jako przygotowanie do leczenia operacyjnego oraz jako terapia przewlekła u chorych nieoperowanych oraz u tych, u których zabieg okazał się nieskuteczny. Leczenie to powinno być postępowaniem pierwszego wyboru u osób z istotnymi przeciwwskazaniami lub niewyrażających zgody na operację, oraz u chorych mających niewielkie szanse na wyleczenie lub poprawę kliniczną po zabiegu neurochirurgicznym (duże guzy z ekspansją pozasiodłową, przebiegające bez istotnego ucisku nerwów wzrokowych) [5].

Pacjenci z czynną akromegalią, po nieskutecznej operacji gruczolaka przysadki lub w oczekiwaniu na efekty radioterapii, jako leczenie uzupełniające winni stale przyjmować analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu w dawkach normalizujących stężenia GH i IGF-1 [3, 5, 17]. Możliwość zastosowania lanreotydu Autogel 120 mg rzadziej niż co miesiąc (nawet co 56 dni) istotnie obniża koszty terapii oraz zwiększa komfort i jakość życia chorego [11, 22, 25, 26].

Czynnikami wpływającymi na skuteczność terapii analogami somatostatyny pierwszej generacji są: płeć (lepsza reakcja u kobiet), wiek w chwili rozpoznania (młodszy chorzy mają bardziej agresywne guzy), czas trwania choroby, wielkość gruczolaka i stopień wydzielania GH [27].

W przypadku nieskuteczności analogu somatostatyny pierwszej generacji w terapii drugiego rzutu można zastosować analog somatostatyny nowej generacji o większym powinowactwie do receptorów somatostatyny typu 5 (pazyreotyd — dostępny w ramach programu lekowego) lub antagonistę receptora GH (pegwisomant — w trakcie procesu refundacyjnego w ramach programu lekowego). Inną możliwością jest dołączenie do analogu somatostatyny pierwszej generacji pegwisomantu podawanego jeden lub dwa razy w tygodniu albo agonisty dopaminy (ryc. 1) [2, 3, 5, 17].

Pazyreotyd ma silniejsze działanie od analogów somatostatyny pierwszej generacji, u większego odsetka pacjentów zmniejsza objętość guza oraz prowadzi do uzyskania kontroli biochemicznej lub dalszej, istotnej supresji stężeń GH i IGF-1. Wykazuje jednak działanie diabetogenne [27–31]. Istotnym elementem

przed leczeniem i w trakcie terapii pazyreotydem jest odpowiednia kontrola gospodarki węglowodanowej. Pazyreotyd zaleca się w przypadku braku kontroli biochemicznej, przede wszystkim u pacjentów z zagrożeniem wzrostem guza i bez niekontrolowanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Pazyreotyd o przedłużonym działaniu podaje się domięśniowo, w dawkach 20, 40 i 60 mg co 4 tygodnie [27–31]. Przez pierwsze 3 miesiące po włączeniu pazyreotydu należy monitorować stężenie glukozy we krwi co tydzień. Po zwiększeniu dawki podobna kontrola wymagana jest przez 4–6 tygodni. Z kolei pegwisomant lub kabergolina mogą być wskazane u pacjentów z niewielkim lub niewidocznym w MR guzem przysadki, z niekontrolowaną cukrzycą (ryc. 1) [2, 3, 5].

Pegwisomant, blokujący działanie GH w tkankach docelowych, normalizuje stężenie IGF-1 u ponad 70% leczonych, prowadząc tym samym do poprawy klinicznej i wyrównania zaburzeń metabolicznych (m.in. zwiększając insulinowrażliwość, poprawia metabolizm węglowodanów) [32, 33]. Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny skuteczności terapii, jedyną jej miarą jest ocena stężenia IGF-1. Pegwisomant nie wpływa korzystnie na wielkość guza przysadki i z uwagi na ryzyko powiększania się gruczolaka w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MR. W przypadku powiększenia się gruczolaka można dodatkowo zastosować analog somatostatyny [34]. Pegwisomant podaje się codziennie, w dawkach 10–30 mg podskórnie w monoterapii lub łącznie z analogiem somatostatyny [32, 34, 35].

Skuteczność agonistów dopaminy w leczeniu akromegalii jest mniejsza. Zalecane dawki tych leków w akromegalii zazwyczaj powinny być większe niż stosowane w gruczolakach przysadki wydzielających prolaktynę (PRL) — *prolaktynoma* [5, 36]. Dostępna w Polsce bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię i nie powinna być stosowana w tej chorobie [37]. Droższe w polskich warunkach (nierefundowane) leczenie kabergoliną prowadzi do normalizacji IGF-1 w około 35% przypadków, największą korzyść odnoszą pacjenci z guzami mieszanymi, wydzielającymi GH i PRL. Kabergolina w skojarzeniu z analogami somatostatyny poprawia skuteczność ich działania u osób z opornością na maksymalne dawki analogów somatostatyny [36, 37]. Kabergolinę zaleca się u chorych, u których stężenie IGF-1 nie przekracza 2,5-krotności górnej granicy normy [5].

Zastosowanie temozolomidu jest możliwe w przypadku bardzo agresywnych guzów nieodpowiadających na żadną z powyższych form terapii lub potwierdzonej złośliwości guza [5, 38].

Dzięki coraz lepszym wynikom leczenia operacyjnego oraz dostępności skutecznych leków radioterapia

jest leczeniem trzeciego rzutu [39, 40]. Radioterapię stereotaktyczną należy rozważać w przypadku nieskuteczności leczenia operacyjnego i farmakologicznego, pamiętając, że prowadzi ona do uzyskania normalizacji stężenia IGF-1 w ciągu 10 lat u około 40% pacjentów oraz może wiązać się z powikłaniami. Najczęstsze z nich to niedoczynność przysadki (około 80% poddanych konwencjonalnej radioterapii), znacznie rzadziej może dojść do popromiennego uszkodzenia nerwów wzrokowych, zaburzeń krążenia mózgowego oraz powstania nowotworów wtórnych.

Dodatkowy problem stanowi leczenie powikłań akromegalii, głównie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych układu kostno-stawowego (pozostałe powikłania przedstawiono w tab. II) [1, 4]. Choroby te nie tylko prowadzą do pogorszenia jakości i skrócenia długości życia pacjentów, ale ich leczenie generuje dodatkowo znaczne koszty. Wczesne rozpoznanie akromegalii stwarza szansę operacyjnego wyleczenia choroby, co minimalizuje rozwój jej powikłań, zmniejszając tym samym koszty ponoszone na ich leczenie.

Docelowo należy dążyć do organizacji multidyscyplinarnych wyspecjalizowanych ośrodków leczenia guzów przysadki (*Pituitary Tumors Centres of Excellence*) umożliwiających nowoczesne i skuteczne leczenie chorych z guzami przysadki, w tym akromegalią [41].

Obserwacja pacjentów

U każdego pacjenta z akromegalią należy prowadzić kontrolę skuteczności leczenia i przebiegu powikłań choroby na podstawie oceny klinicznej, badań laboratoryjnych i obrazowych.

Skuteczność leczenia operacyjnego można ocenić badaniem stężenia GH wkrótce po zabiegu (1 tydzień), natomiast wiarygodną ocenę stężenia IGF-1 powinno przeprowadzić się dopiero po około 3 miesiącach od operacji. Kryterium wyleczenia jest prawidłowe dla płci i wieku stężenie IGF-1 oraz stężenie GH $< 1,0 \mu\text{g/l}$ (lub $< 0,4 \mu\text{g/l}$) w OGTT [1, 2, 5]. Podczas długoterminowego monitorowania chorych celowe jest stosowanie tych samych zestawów laboratoryjnych [5]. W przypadku laboratoryjnego potwierdzenia operacyjnego wyleczenia akromegalii oraz braku klinicznych zaburzeń widzenia i czynności przysadki nie ma potrzeby wykonywania badania MR.

U pacjentów, u których nie uzyskano chirurgicznego wyleczenia, obrazowanie okolicy siodła tureckiego za pomocą MR należy przeprowadzić po 3–4 miesiącach od zabiegu, a u pacjentów poddanych farmakoterapii — po 6–12 miesiącach od jej rozpoczęcia. Następne kontrolne badania MR należy powtarzać co roku (wy-

Tabela III. Ocena przebiegu powikłań akromegalii [1]

Badanie	Częstość oceny
Ciśnienie krwi	Co 3–6 miesięcy, częściej przy zmianie leczenia hipotensyjnego
EKG	Co rok
EKG wysiłkowe	W przypadku objawów stenokardialnych
Echokardiografia	Co rok
Polisomnografia	Co rok
OGTT	W przypadku podejrzenia cukrzycy
Glukoza na czczo	Co 6–12 miesięcy
HbA _{1c}	Co 6–12 miesięcy w przypadku cukrzycy
Lipidogram	Co rok
Ca; P	W przypadku objawów kamicy nerek
TSH, fT4	Co rok
PRL, testosteron (mężczyźni)	Co rok
PRL, LH, FSH, E2 (kobiety)	Co rok
USG tarczycy	Co 1–2 lata
Kolonoskopia	Co 2–3 lata
DXA (w hipogonadyzmie)	Co 2–3 lata

EKG — elektrokardiografia; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; Ca — wapń; P — fosfor; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — tyreotropina; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna; PRL — prolaktyna; LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy; E2 — estradiol; USG — ultrasonografia; DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) — dwuwiązkowa absorbcjometria rentgenowska

jątek mogą stanowić guzy szybko rosnące). Oceniając skuteczność leczenia farmakologicznego, należy brać pod uwagę stan kliniczny chorego (łącznie z oceną pola widzenia i jakości życia) oraz wyniki oznaczeń stężenia IGF-1 i GH przeprowadzone w warunkach podstawowych (nie ma konieczności wykonywania OGTT). Przyjmuje się, że skuteczne leczenie farmakologiczne (kontrolujące przebieg choroby) to takie, które utrzymuje stężenie IGF-1 w normie dla płci i wieku oraz GH < 1,0 µg/l [1, 2, 5].

Pod względem klinicznym u każdego chorego z akromegalią należy zidentyfikować powikłania choroby (tab. II), aktywnie monitorować ich przebieg (tab. III) oraz skutecznie je leczyć. Mając na uwadze powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas każdego badania chorego z akromegalią należy zmierzyć ciśnienie tętnicze, co rok wykonać badanie EKG i echokardiograficzne. Pamiętając o najczęstszych powikłaniach z zakresu układu oddechowego, wskazane jest badanie polisomnograficzne. Z powodu częstych powikłań metabolicznych i hormonalnych należy wykluczyć zaburzenia: gospodarki węglowodanowej, lipidowej i wapniowo-fosforanowej oraz czynności

tarczycy i gonad. Ze względu na zwiększoną w akromegalii predyspozycję do nowotworzenia w pierwszej kolejności należy wykluczyć zmiany rozrostowe jelita grubego i tarczycy [4, 42]. Szczegółowe propozycje monitorowania powikłań akromegalii przedstawiono w tabeli III [1].

W monitorowaniu pacjentów coraz większe znaczenie, poza wyrównaniem hormonalnym, przypisuje się ocenie jakości życia (kwestionariusz AcroQoL) [43], ocenie przebiegu choroby na podstawie kwestionariuszy SAGIT (*Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF-1 levels, Tumour profile*) [44] i ACRODAT (*Acromegaly Disease Activity Tool*) [45].

W analizach farmakoekonomicznych największe obciążenie finansowe przynosi wieloletnie leczenie farmakologiczne choroby i jej powikłań [46]. Każda możliwość zmniejszenia kosztów farmakoterapii (wyleczenie w wyniku zabiegu operacyjnego lub radioterapii, optymalizacja farmakoterapii przez redukcję dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami utrzymująca kontrolę biochemiczną choroby) dają wymierne korzyści finansowe w aspekcie wydłużenia życia skutecznie leczonych chorych na akromegalię [25, 46, 47].

Rokowanie

Nieleczona akromegalia powoduje skrócenie przeżycia średnio o około 10 lat. Ryzyko wcześniejszej śmierci u chorego na czynną akromegalię zwiększa się dwukrotnie. Najczęstszymi przyczynami zgonów są powikłania ze strony układu krążenia (60%), układu oddechowego (25%) i nowotwory (15%). Obniżenie wydzielania GH < 2,5 µg/l i normalizacja wydzielania IGF-1 wiążą się z przywróceniem oczekiwanej długości przeżycia u chorych [10, 48].

Najnowsze doniesienia wskazują na przywrócenie oczekiwanej długości życia u skutecznie leczonych pacjentów z akromegalią [47, 49]. Obserwacji tych dokonano w krajach, w których dostęp do wczesnej diagnostyki i nowoczesnych metod terapii jest ułatwiony.

Warto przy tym podkreślić, że w miarę wydłużania się życia chorych na akromegalię przyczyną ich zgonów częściej będą choroby nowotworowe, stąd ważna jest wczesna profilaktyka przeciwnowotworowa i diagnostyka najczęstszych nowotworów podobnie jak w całej populacji [47, 50].

Podsumowanie

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem GH przez guz przysadki. Mimo że choroba ta prowadzi do charakterystycznych zmian wyglądu zewnętrznego i rozwoju

licznych powikłań ogólnoustrojowych, jest rozpoznawana z dużym opóźnieniem. Późne rozpoznanie akromegalii jest przyczyną rozwoju powikłań m.in. z zakresu układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nowotworów złośliwych. Odpowiadają one za około 30-procentowy wzrost śmiertelności u nieleczonych chorych w porównaniu z populacją ogólną.

Dużą rolę w poprawie rozpoznawania akromegalii w polskich warunkach odgrywają lekarze pierwszego kontaktu. U swoich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, cukrzycą, dolegliwościami kostno-stawowymi, występującymi nieadekwatnie do wieku, powinni oni zwracać uwagę na obecność somatycznych cech akromegalii, a przy ich stwierdzeniu — przesiewowo oznaczać stężenie IGF-1. Potwierdzeniem czynnej akromegalii jest wykazanie braku zahamowania wydzielania GH $< 1,0 \mu\text{g/l}$ (lub poniżej $0,4 \mu\text{g/l}$ w przypadku stosowania ultraczułych oznaczeń GH) w OGTT oraz obecność guza przysadki w obrazowaniu za pomocą MR. Jest wskazane, aby badania przeprowadzano w ośrodkach referencyjnych, które powinny ocenić również powikłania choroby i ustalić plan leczenia.

Pacjentów, u których istnieje szansa na wyleczenie akromegalii w wyniku operacyjnego usunięcia guza

przysadki, po farmakologicznym przygotowaniu analogami somatostatyny, należy kierować wyłącznie do ośrodków wyspecjalizowanych w tego rodzaju zabiegach. Pozostałych chorych oraz tych, u których leczenie operacyjne nie doprowadziło do wyleczenia, należy poddać przewlekłej farmakoterapii analogami somatostatyny pierwszej generacji o przedłużonym działaniu. Alternatywą może być terapia pazyreotydem, pegwisomantem lub kabergoliną. W każdym przypadku, poza oceną skuteczności terapii, należy kontrolować przebieg powikłań akromegalii i aktywnie je leczyć. Postępowanie terapeutyczne powinno być zindywidualizowane i uzależnione od zaawansowania choroby, wielkości i lokalizacji guza, towarzyszących chorób oraz wieku i preferencji pacjenta.

Wiedza na temat przebiegu akromegalii powinna być systematycznie aktualizowana i uzupełniana o lokalne doświadczenia polskich lekarzy, dlatego też należy zachęcać do współtworzenia Rejestru Chorych na Akromegalię (www.acromegaly.pl).

Współautorstwo pracy

Kolejność nazwisk trzech pierwszych autorów — M.B., M.R., W.Z. — podano alfabetycznie, pierwsze autorstwo równorzędne.