



Akromegalia — nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień

Acromegaly — a novel view of the patient. Polish proposal of diagnostic and therapeutic procedure in the light of recent reports

**Marek Bolanowski^{1*}, Marek Ruchała^{2*}, Wojciech Zgliczyński^{3*}, Beata Kos-Kudła⁴,
Agata Bałdys-Waligórska⁵, Grzegorz Zieliński⁶, Tomasz Bednarczuk⁷, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁵,
Grzegorz Kamiński⁸, Bogdan Marek⁴, Jacek Daroszewski¹, Ryszard Waśko², Andrzej Lewiński⁹**

*kolejność autorów alfabetyczna, pierwsze autorstwo równorzędne

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

⁴Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

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

⁶Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁸Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁹Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2014; 65 (4): 326–331

Streszczenie

Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), zwykle przez guz przysadki. Rozpoznanie jest opóźnione i często związane z rozwojem różnych powikłań powodujących zwiększone zagrożenie zgonem. U chorych z nadciśnieniem, niewydolnością serca, cukrzycą, artropatiami, nietypowymi do wieku należy zwrócić uwagę na występowanie objawów akromegalii. Jako badanie przesiewowe należy wykonać oznaczenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1). Dalsza diagnostyka i leczenie powinny być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach. Leczeniem pierwszego rzutu jest wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki z dostępu przez zatokę klinową. Pacjenci rokujący wyleczenie operacyjnym usunięciem guza przysadki powinni być kierowani do ośrodków z doświadczeniem w tego typu zabiegach, po przygotowaniu farmakologicznym. Pozostali chorzy oraz ci po nieskutecznym leczeniu neurochirurgicznym powinni być długoterwale leczeni analogami somatostatyn. W każdym przypadku następstwa akromegalii winny być przez całe życie monitorowane i aktywnie leczone. Proponowane nowe zalecenia powinny być pomocne w postępowaniu z pacjentami chorymi na akromegalię. (*Endokryol Pol* 2014; 65 (4): 326–331)

Słowa kluczowe: akromegalia; diagnostyka; leczenie; zalecenia

Abstract

Acromegaly is a rare disease caused by the secretion of growth hormone (GH) in excess, in most cases from a pituitary tumour. The diagnosis is usually delayed and associated often with the development of various complications causing premature mortality. In patients with hypertension, heart failure, diabetes, arthropathy, non-specific for age, attention should be paid to the occurrence of somatic signs of acromegaly. As a screening test the assessment of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentration should be performed. Further diagnostic and treatment procedures are possible in specialized centres. The first-line therapy is the selective transphenoidal adenectomy. Patients with a good prognosis related with a surgical removal of the pituitary tumour should be referred only to centres experienced in performing this type of procedures, after a pharmacological preparation. Other patients and those who have not recovered after the surgical treatment should be subjected to long-term pharmacotherapy with long-acting somatostatin analogues. In each case, the complications of acromegaly should be long-life followed-up and actively treated. The proposed novel recommendation should be helpful for the management of patients with acromegaly. (*Endokryol Pol* 2014; 65 (4): 326–331)

Key words: acromegaly; diagnosis; therapy; guidelines



Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: marek.bolanowski@umed.wroc.pl

Wstęp

Objawy akromegalii opisano już pod koniec XIX wieku, leczenie operacyjne guzów somatotropowych przysadki prowadzi się od początków XX wieku, a farmakologiczne analogami somatostatyny od ćwierćwiecza. W ostatnich latach zmianie uległy kryteria rozpoznawania i wyleczenia tej choroby [1, 2]. Wprowadzono także nowe zapisy rejestracyjne, dotyczące dawkowania stosowanych w akromegalii analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu. Poszerza się również sposób patrzenia na pacjentów z tą przewlekłą chorobą, ze zwróceniem szczególnej uwagi na jej powikłania ogólnoustrojowe, wpływające na skrócenie i pogorszenie jakości życia [3, 4].

Dlatego też celowym było opracowanie i przedstawienie uwzględniających krajowe uwarunkowania aktualnych zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii.

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, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych, które prowadzą do pogorszenia jakości życia i jego skrócenia [5–7]. Objawy akromegalii zestawiono w tabeli I.

Epidemiologia

Częstość występowania akromegalii szacuje się na około 70 przypadków na milion mieszkańców. Rocznie stwierdza się około 3–4 nowe zachorowania na 1 mln. Akromegalię stwierdza się ze zbliżoną częstością u obu płci, najczęściej u osób w 4.–5. dekadzie życia. Przeważnie rozpoznanie choroby następuje dopiero po 5–10 latach od pojawienia się jej pierwszych objawów, zazwyczaj wcześniej u kobiet niż u mężczyzn [5–9]. Szczegółowe badania populacyjne przeprowadzone w ostatnich latach sugerują znacznie częstsze występowanie akromegalii niż dotychczas sądzono [10]. W związku z tym należy aktywnie poszukiwać choroby szczególnie wśród mężczyzn oraz osób z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i kostno-stawowego, nieadekwatnymi do wieku. Wczesne rozpoznanie, umożliwi operacyjne wyleczenie choroby, stwarzając szansę przywrócenia oczekiwanej długości życia zbliżonej do populacyjnej i poprawy jego jakości.

Tabela I. Objawy akromegalii

Table I. Symptoms of acromegaly

Objawy ogólne	Powiększenie: rąk, stóp, twarzoczaszki (nos, zuchwa, 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 Mlekokot 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) Kolka nerkowa (hiperkalciuria, nadczynność przytarczyc — MEN)
Układ nerwowy	Bóle głowy Upośledzenie pola widzenia (makrogruczolak może uciskać skrzyżowanie nerwu wzrokowych) Parestezje, niedowłady (zespół cieśni nadgarstka)
Układ kostno-stawowy	Bóle i deformacje kości i stawów Ograniczona ruchomość stawów

Patogeneza

Guzy przysadki wydzielające GH (somatotropinoma), będące przyczyną akromegalii są łagodnymi gruczolakami. W chwili rozpoznania choroby ich średnica zwykle przekracza 10 mm, są więc już makrogruczolakami, mogącymi prowadzić do ograniczenia pola widzenia oraz innych zaburzeń endokrynnych (niedoczynność przysadki, hiperprolaktynemia). Większość objawów choroby i jej powikłań (tab. II) wynika z nadmiernego działania na tkanki insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), stymulowanego przez zwiększone wydzielanie GH [5, 6]. Z reguły nasilenie objawów klinicznych, powikłań ogólnoustrojowych i stężenie GH korelują dodatnio z wielkością guza oraz czasem utrzymywania się akromegalii. Dłuższy czas trwania nierozpoznanej i nieleczonej choroby sprzyja więc nasileniu objawów klinicznych, roz-

Tabela II. Powikłania akromegalii

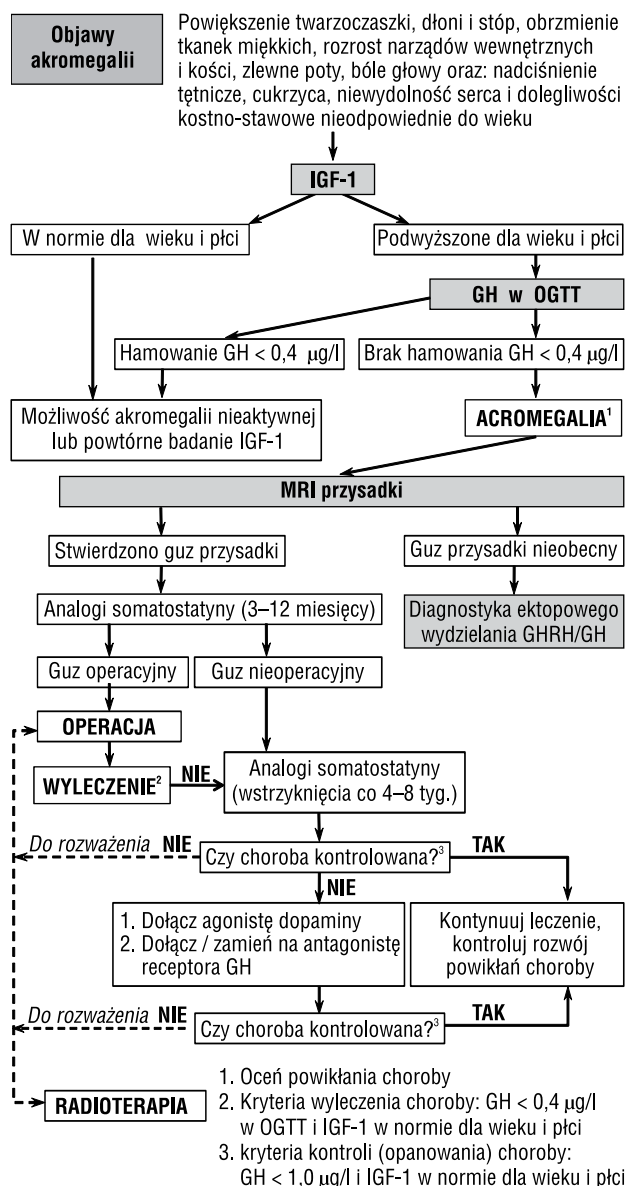
Table II. Complications in acromegaly

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 niedokrwienna 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%)

wojowi następstw metabolicznych oraz powikłań ogólnoustrojowych choroby i tym samym zmniejsza szanse całkowitego wyleczenia.

Rozpoznanie

Rozpoznanie czynnej akromegalii opiera się na obecności objawów klinicznych (tab. I) oraz wykazaniu 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. I). W przypadku uzyskania wartości podwyższonych (dla płci i wieku) zaleca się przeprowadzenie testu hamowania wydzielania GH po doustnym podaniu 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). U chorych z rozpoznaną cukrzycą, zamiast OGTT należy oznaczyć kilkakrotnie stężenie GH, na przykład co



Rycina 1. Algorytm diagnostyki i leczenia akromegalii

Figure 1. Diagnostics and treatment algorithm for acromegaly

30 min przez 2–3 godziny. O czynnej akromegalii świadczy podwyższone stężenie IGF-1 oraz brak zahamowania wydzielania GH poniżej 0,4 µg/l (ng/ml) w OGTT. Przepadkowy wynik stężenia GH poniżej 1,0 µg/l pozwala wykluczyć aktywną akromegalię [2, 11, 12]. W momencie rozpoznania choroby należy ocenić również obecność i stopień zaawansowania jej powikłań ogólnoustrojowych i zaburzeń metabolicznych (tab. II).

Celem jednoznacznego określenia przyczyny akromegalii konieczne jest obrazowanie okolicy siodła tureckiego metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) z użyciem kontrastu. W przypadku stwierdzenia makrogruczolaka przysadki należy ocenić pole widzenia. Nieuwidoczenie guza

przysadki w badaniu MRI nasuwa podejrzenie ektopowego wydzielania somatoliberyny (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) lub rzadziej GH przez nowotwór neuroendokryny, najczęściej oskrzeli, grasicy lub trzustki [13].

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, 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 poprawy zaburzeń związanych z jego ekspansją. Oba cele można osiągnąć, stosując leczenie operacyjne, farmakologiczne i rzadziej radioterapię [6, 11, 13, 14].

Przy wyborze terapii należy oszacować możliwość jej powikłań oraz uwzględnić stan i wolę pacjenta. Zasadniczym sposobem leczenia akromegalii, które może doprowadzić do wyleczenia, jest operacyjne, wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki, w miarę możliwości z dojścia przez zatokę klinową, z zachowaniem czynności hormonalnej pozostałej części przysadki. W przypadku pozaprzysadkowego źródła choroby — usunięcie guza neuroendokryny ektopowo wydzielającego GHRH. Skuteczność i powodzenie leczenia operacyjnego guzów somatotropowych przysadki zależy od: stężenia GH, wielkości, lokalizacji i ekspansji guza oraz doświadczenia chirurga. W przypadku mikrogruczolaków sukces operacyjny (stężenie GH < 1,0 µg/l) uzyskuje się u około 70–90% chorych, natomiast w przypadku makrogruczolaków jedynie u około 30–50% [13].

Tak więc im większy guz, przebiegający dodatkowo z ekspansją pozasiodłową, tym skuteczność leczenia neurochirurgicznego mniejsza. Dlatego też, 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 kliniczną pacjentów [15]. U leczonych dochodzi do zmniejszenia obrzęknięcia tkanek miękkich (łatwiejsza intubacja), poprawiają się: czynność układu sercowo-naczyniowego (zmniejszenie nadciśnienia tętniczego i stopnia niewydolności serca), obturacyjny bezdech senny oraz parametry zaburzeń

Tabela III. Ocena przebiegu powikłań akromegalii

Table III. Evaluation of the course of complications in acromegaly

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
HbA1c	Co 6–12 miesięcy w przypadku cukrzycy
Lipidogram	Co rok
Ca; P	W przypadku objawów kamicy nerek
TSH, fT4	Co rok
PRL, testosteron (♂)	Co rok
PRL, LH, FSH, E2 (♀)	Co rok
USG tarczycy	Co 1–2 lata
Kolonoskopia	Co 2–3 lata
DXA (w hipogonadyzmie)	Co 2–3 lata

metabolicznych [16]. Lepsze wyniki leczenia operacyjnego uzyskiwane są w ośrodkach, w których wyspecjalizowany neurochirurg przeprowadza co najmniej 50 zabiegów przezklinowych rocznie [13, 17]. Dlatego też należy kierować na operację chorych odpowiednio przygotowanych, do ośrodków wyspecjalizowanych w tego rodzaju zabiegach.

Ponieważ 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 [18]. Alternatywą bądź uzupełnieniem leczenia operacyjnego somatotropowych gruczolaków przysadki jest farmakoterapia. Gruczolaki te wykazują ekspresję receptorów dla somatostatyny, dlatego ligandy tego receptora — analogi somatostatyny (lanreotyd i oktreotyd) normalizują wydzielanie GH u 60–75% chorych z akromegalią, a u około połowy istotnie zmniejszają wielkość guza przysadki [6].

W Polsce aktualnie dostępne są dwa analogi somatostatyny 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 [9, 19]. 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 [20]. Dawkę analogu somatostatyny należy dostosować do uzyskanych efektów klinicznych i laboratoryjnych po 3 miesiącach stosowania danego leku [13]. Pod względem skuteczności i tolerancji nie ma zasadniczych różnic między wymienionymi wyżej preparatami [21]. 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 [9].

Analogi somatostatyny, jak wcześniej wspomniano, powinny być stosowane przez kilka miesięcy jako przygotowanie do leczenia operacyjnego oraz jako terapia długotrwała u chorych nieoperowanych oraz u tych, u których zabieg okazał się nieskuteczny. Leczenie to winno być postępowaniem pierwszego wyboru u osób, które mają istotne przeciwwskazania lub nie wyrażają 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) [13].

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 [12–14]. Możliwość zastosowania lanreotydu autogel 120 mg rzadziej niż co miesiąc (nawet co 56 dni) istotnie obniża koszty terapii oraz zwiększa komfort i jakość życia pacjenta [9, 19, 22].

W przypadku braku skuteczności analogu somatostatyny do leczenia należy dołączyć agonistę dopaminy lub antagonistę receptora GH — pegwisomant. W wybranych przypadkach można stosować antagonistę receptora GH w monoterapii (ryc. 1) [11, 14]. Skuteczność agonistów dopaminy w leczeniu akromegalii jest mała. Zalecane dawki tych leków w akromegalii zazwyczaj powinny być większe niż stosowane w gruczolakach przysadki wydzielających prolaktynę (*prolaktynoma*) [13, 23].

Dobrze dostępna w Polsce bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię. Znacznie droższa w naszych warunkach kabergolina prowadzi do normalizacji IGF-1 u około 40% przypadków i zmniejsza wydzielanie GH poniżej 2 $\mu\text{g/l}$ u 44% z gruczolakami wydzielającymi tylko GH oraz u 56% chorych z guzami mieszanymi wydzielającymi GH i PRL. Agoniści dopaminy mogą więc znaleźć zastosowanie w przypadku guzów mieszanych wydzielających GH i PRL oraz w skojarzeniu z ligandami receptora somatostatynowego dla poprawy skuteczności ich działania u osób wyka-

zujących oporność na maksymalne dawki analogów somatostatyny [23, 24].

Z kolei pegwisomant blokujący działanie GH w tkankach docelowych u ponad 90% leczonych normalizuje stężenie IGF-1, prowadząc tym samym do poprawy klinicznej i wyrównania zaburzeń metabolicznych (m.in. zwiększając insulinowrażliwość poprawia metabolizm węglowodanów) [25]. Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. Pegwisomant nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI. W przypadku powiększenia się gruczolaka można dodatkowo zastosować analog somatostatyny.

Dzięki coraz lepszym wynikom leczenia operacyjnego oraz dostępności skutecznych leków, wskazania do radioterapii w akromegalii stały się kontrowersyjne [26, 27]. Radioterapię stereotaktyczną należy rozważać jedynie w przypadku nieskuteczności leczenia operacyjnego i farmakologicznego, pamiętając, że prowadzi do normalizacji stężenia IGF-1 w ciągu 10 lat u około 40% pacjentów oraz wiąże się z licznymi powikłaniami. Najczęstsze z nich to niedoczynność przysadki (ok. 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) [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.

Obserwacja pacjentów

U każdego pacjenta z akromegalią należy prowadzić kontrolę skuteczności leczenia i przebiegu powikłań choroby w oparciu o ocenę kliniczną, badania laboratoryjne i obrazowe.

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 < 0,4 $\mu\text{g/l}$ w OGTT [2]. W przypadku laboratoryjnego potwierdzenia operacyjnego wyleczenia akromegalii oraz braku

klinicznych zaburzeń widzenia i czynności przysadki nie ma potrzeby wykonywania badania MRI.

U chorych niewyleczonych chirurgicznie obrazowanie okolicy siodła tureckiego za pomocą MRI należy przeprowadzić po 3–4 miesiącach od zabiegu, a u pacjentów poddanych farmakoterapii po 6–12 miesiącach od jej rozpoczęcia. Następne kontrolne badania MRI należy powtarzać co roku (wyjątek mogą stanowić guzy szybko rosnące). Oceniając skuteczność leczenia farmakologicznego, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta (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 $GH < 1,0 \mu\text{g/l}$ [2].

Z klinicznego punktu widzenia 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, należy w pierwszej kolejności wykluczyć zmiany rozrostowe jelita grubego i tarczycy [4]. Szczegółowe propozycje monitorowania powikłań akromegalii przedstawiono w tabeli III.

Rokowanie

Nieleczona akromegalia powoduje skrócenie przeżycia średnio o około 10 lat. Ryzyko wcześniejszej śmierci u chorego na czynną akromegalię zwiększa się 2-krotnie. Najczęstszymi przyczynami zgonów są powikłania ze strony układu krążenia (60%), oddechowego (25%) i nowotwory (15%). Obniżenie wydzielania GH do $< 2,5 \mu\text{g/l}$ i normalizacja wydzielania IGF-1 wiążą się z przywróceniem oczekiwanej długości przeżycia u chorych [24, 28].

Podsumowanie

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem GH przez guz przysadki. Mimo że choroba ta prowadzi do charaktery-

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

Dużą rolę w poprawie rozpoznawania akromegalii w naszych warunkach odgrywają lekarze pierwszego kontaktu. U swoich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, cukrzycą, dolegliwościami kostno-stawowymi występującymi nieadekwatnie do wieku powinni 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 $< 0,4 \mu\text{g/l}$ w OGTT oraz obecność guza przysadki w obrazowaniu za pomocą MRI. Jest wskazane, aby badania te przeprowadzać w ośrodkach referencyjnych, które powinny ocenić również powikłania choroby i ustalić plan leczenia.

Pacjentów, którzy rokują wyleczenie akromegalii na drodze 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 o przedłużonym działaniu. W każdym przypadku, poza oceną skuteczności terapii, należy kontrolować przebieg powikłań akromegalii i aktywnie je leczyć.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować za wkład w przygotowanie ostatecznej wersji zaleceń: Dariuszowi Kajdaniukowi, Marcinowi Kałużnemu, Januszowi Pachuckiemu i Przemysławowi Witkowi.

Piśmiennictwo

- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD i wsp. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141–3148.
- Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF i wsp. Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary* 2011; 14: 125–133.
- Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F i wsp. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1242–1247.
- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A i wsp. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16: 294–302.
- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P i wsp. Acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 555–574.
- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558–2573.
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN i wsp. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 203–208.

8. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29–41.
9. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J i wsp. Results of the retrospective phase of an observational study Lanro-Study evaluating the use of health care resources in the population of Polish patients with acromegaly, treated with Somatuline AUTOGEL. (polish) *Nowa Medycyna* 2012; 3: 39–46.
10. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol* 2010; 72: 377–382.
11. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R31–R41.
12. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM i wsp. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract* 2011; 17 (supl. 4): 1–44.
13. Melmed S, Colao A, Barkan A i wsp. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509–1517.
14. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D i wsp. A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 243–248.
15. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła B i wsp. Consensus statement of the Polish Society for Endocrinology. Presurgical somatostatin analogs therapy In acromegaly. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29: 59–62.
16. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N i wsp. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1040–1050.
17. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ i wsp. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 136–142.
18. Colao A, Attanasio R, Pivonello R i wsp. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 85–92.
19. Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D i wsp. Efficacy and acceptability of Lanreotide Autogel 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with Octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 156–162.
20. Colao A, Pivonello R, Auremma RS i wsp. Beneficial effects of dose escalation of Octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 579–587.
21. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957–2968.
22. Gomez-Panzani E, Chang S, Ramis J i wsp. Sustained biochemical control in patients with acromegaly treated with lanreotide depot 120 mg administered every 4 weeks, or an extended dosing interval of 6 or 8 weeks: a pharmacokinetic approach. *Res Rep Endocrine Disord* 2012; 2: 79–84.
23. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S i wsp. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1187–1193.
24. Sacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary* (2006; 9: 297–303.
25. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC i wsp. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002; 23: 623–646.
26. Wass JA. Radiotherapy in acromegaly: a protagonists view-point. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 128–131.
27. Thorner MO. Controversy: radiotherapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 136–137.
28. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM i wsp. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61–67.