

## Spis treści/Contents



<b>Przypadek wieloletniej akromegalii odpornej na farmakoterapię</b> <i>Maria Stelmachowska-Banaś, Agnieszka Majos, Wojciech Zgliczyński</i> .....	1
<b>Akromegalia — opis przypadku</b> <i>Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski</i> .....	5
<b>Akromegalia — liczne i poważne konsekwencje hipersekcji jednego hormonu</b> <i>Marcin Kałużny, Marek Bolanowski</i> .....	8
<b>Rozpuszczalne białko Klotho jako marker efektywności leczenia oktreotydem LAR chorego z aktywną akromegalią — opis przypadku</b> <i>Maria Kurowska, Joanna Malicka, Jerzy S. Tarach, Magdalena Dryglewska</i> .....	13
<b>Oporność na leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny pacjenta z aktywną akromegalią po nieradykalnym zabiegu operacyjnym — opis przypadku</b> <i>Joanna Malicka, Maria Kurowska</i> .....	17
<b>Problemy terapeutyczne u chorej z akromegalią w przebiegu zespołu MEN 1 — opis przypadku</b> <i>Joanna Malicka, Maria Kurowska</i> .....	21
<b>Akromegalia oporna na leczenie analogami somatostatyny pierwszej generacji u chorej z olbrzymim lakto-somatotropowym gruczolakiem przysadki — opis przypadku</b> <i>Ewa Obel, Maria Kurowska, Jerzy S. Tarach</i> .....	26
<b>Akromegalia — uzyskanie kontroli nad chorobą po zastosowaniu terapii długo działającym analogiem somatostatyny, u pacjenta z przetrwałym podwyższonym stężeniem IGF-1 po leczeniu operacyjnym</b> <i>Iwona Sikorska-Żurawel, Beata Jurecka-Lubieniecka</i> .....	31
<b>Akromegalia — opis przypadku</b> <i>Joanna Tarabura-Dragon, Monika Ogrodowczyk-Bobik, Szymon Janyga, Franciszek Mazur, Joanna Wierzbicka-Chmiel, Dariusz Kajdaniuk, Bogdan Marek</i> .....	35
<b>Akromegalia</b> <i>Renata Turek-Jabrocka, Alicja Hubalewska-Dydejczyk</i> .....	38
<b>Problemy stomatologiczno-ortodontyczne — ważne objawy akromegalii</b> <i>Katarzyna Potoczek-Wallner, Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski</i> .....	41
<b>Przypadek pacjentki z akromegalią skutecznie leczoną analogiem somatostatyny</b> <i>Katarzyna Siewko, Danuta Jakubczyk, Anna Zielińska, Rafał Maciulewski, Anna Popławska-Kita, Maria Górską, Małgorzata Szelachowska</i> .....	45





# Przypadek wieloletniej akromegalii odpornej na farmakoterapię

Maria Stelmachowska-Banaś, Agnieszka Majos, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

## Streszczenie

Głównym celem leczenia akromegalii jest normalizacja stężeń GH i IGF-1 prowadząca do redukcji objawów oraz zmniejszenia śmiertelności wynikającej z powikłań akromegalii. W świetle aktualnych wytycznych postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne, a w przypadku braku kwalifikacji do operacji albo jej niedoszczędności zaleca się leczenie farmakologiczne. Możliwość farmakoterapii obejmują obecnie długodziałające analogi somatostatyny I (oktreotydy, lanreotydy) i II generacji (pasyreotydy), kabergolinę oraz antagonistę receptora dla GH (pegwisomant). W pracy zaprezentowano przypadek 35-letniego mężczyzny pozostającego pod opieką Kliniki Endokrynologii CMKP w Warszawie z powodu akromegalii odpornej na leczenie farmakologiczne. Po niedoszczędnej operacji makrogruczolaka przysadki u pacjenta stosowano oktreotydy LAR, zwiększając dawkę od 20 mg do 40 mg co 4 tygodnie, pegwisomant, a następnie oktreotydy LAR w połączeniu z kabergoliną, nie uzyskując jednak kontroli biochemicznej choroby. Opisany pacjent jest dobrym kandydatem do leczenia pasyreotydem — analogiem somatostatyny wykazującym powinowactwo do czterech z pięciu receptorów dla somatostatyny. (Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 1–4)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; analogi somatostatyny; kabergolina

## Wstęp

Pomimo dostępnych różnych metod leczenia akromegalii, w niektórych przypadkach uzyskanie biochemicznej kontroli wciąż pozostaje wyzwaniem dla endokrynologa. Celem leczenia akromegalii jest nie tylko zahamowanie wzrostu gruczolaka i kontrola objawów klinicznych, ale — poprzez uzyskanie normalizacji stężenia hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insuline-like growth factor 1*) — redukcja śmiertelności w tej grupie chorych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia akromegalii postępowaniem z wyboru u większości pacjentów jest przezklinowa resekcja gruczolaka, wykonana przez doświadczonego neurochirurga [1, 2]. Ze względu jednak na częste występowanie makrogruczolaków przysadki, doszczętne usunięcie guza jest w wielu przypadkach niemożliwe. W ostatnich latach udowodniono jednak celowość tak zwanych operacji cytoredukcyjnych (*surgical debulking*), ponieważ zmniejszenie masy guza zwykle poprawia odpowiedź na leczenie farmakologiczne analogiem somatostatyny, co zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących normalizację stężeń GH i IGF-1 [3, 4]. Analogi somatostatyny są powszechnie stosowane zarówno

przy braku kwalifikacji do leczenia operacyjnego, jak i w przewlekłym leczeniu pacjentów po niedoszczędnej operacji. Leki te są dobrze tolerowane, jednak oba dostępne na rynku preparaty, to jest oktreotydy LAR (*long-acting release*) i lanreotydy autogel, charakteryzują się porównywalną skutecznością w zakresie normalizacji stężeń IGF-1, która dotyczy jedynie około jednej trzeciej przypadków. Coraz większe nadzieje wiąże się z zastosowaniem analogu somatostatyny, charakteryzującego się szerszym spektrum działania, obejmującym cztery spośród pięciu podtypów receptora somatostatynowego, to jest pasyreotydem. Jak udowodniono w ostatnich badaniach, zastosowanie pasyreotydu może mieć szczególne znaczenie u pacjentów opornych na dostępne analogi somatostatyny, tak zwanej pierwszej generacji [2]. Poniżej przedstawiamy opis przypadku młodego mężczyzny z wieloletnią akromegalią, u którego — ze względu na trudności z uzyskaniem kontroli choroby — stosowaliśmy różne dostępne farmakologiczne metody leczenia.

## Opis przypadku

Mężczyzna urodzony w 1981 roku w 2004 roku, kiedy miał 23 lata, został przyjęty do Kliniki Endokrynologii



CMKP w Warszawie z powodu podejrzenia akromegalii w celu weryfikacji rozpoznania wstępnego i ustalenia sposobu leczenia. Od około sześciu lat był leczony z powodu nadciśnienia tętniczego. W tym okresie stwierdzono stopniowe narastanie somatycznych objawów akromegalii pod postacią zmiany i pogrubienia rysów twarzy, poszerzenia szpar międzyzębowych, powiększenia rąk i stóp, bólów głowy, nasilonej potliwości oraz zaparć.

Na podstawie wykonanych badań hormonalnych potwierdzono czynny proces akromegalii (GH 49  $\mu\text{g/l}$ , IGF-1 1550  $\mu\text{g/l}$ ) oraz zachowaną prawidłową funkcję przedniego płata przysadki (TSH 1,0  $\text{mJ.m./l}$ , fT4 21,2  $\text{pmol/l}$ , PRL 3,5  $\text{ng/ml}$ , LH 4,2  $\text{j.m./l}$ , FSH 10,8  $\text{j.m./l}$ , testosteron 3,4  $\text{ng/ml}$ ). W doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), poza brakiem hamowania wydzielania GH, stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (glukoza 0' 91  $\text{mg/dl}$ , 60' 161  $\text{mg/dl}$ , 120' 144  $\text{mg/dl}$ ) oraz hiperinsulinizm (insulina 0' 54  $\mu\text{j.m./ml}$ , w 60' 288  $\mu\text{j.m./ml}$ , w 120' 243  $\mu\text{j.m./ml}$ ). W wykonanym rezonansie magnetycznym (MR) uwidocznił guz przysadki o charakterze makrogruczolaka o wymiarach 25 × 20 mm w płaszczyźnie czołowej oraz 22 × 19 mm w płaszczyźnie strzałkowej, przemieszczający szypułę przysadki na lewą stronę, dochodzący do skrzyżowania nerwów wzrokowych bez cech ich ucisku, naciekający obie zatoki jamiste. W badaniu perymetrycznym nie stwierdzono ubytków w polu widzenia. W badaniach RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i USG tarczycy nie stwierdzono nieprawidłowości. W styczniu 2005 r. pacjenta poddano przezklinowej częściowej resekcji makrogruczolaka przysadki. Po operacji czynność przysadki oceniono jako prawidłową (TSH 2,4  $\text{mJ.m./l}$ , fT4 18,4  $\text{pmol/l}$ , ACTH o godzinie 9:00 21  $\text{pg/ml}$ , kortyzol o godzinie 9:00 12,8  $\mu\text{g/dl}$ , 17-OHCS w DZM 5,2  $\text{mg/dobę}$ , LH 7,4  $\text{j.m./l}$ , FSH 5,2  $\text{j.m./l}$ , testosteron 3,3  $\text{ng/ml}$ ), a pacjent nie wymagał substytucji hormonalnej.

Pół roku po operacji dokonano ponownej oceny hormonalnej, na podstawie której stwierdzono utrzymujący się aktywny proces akromegalii (GH 15  $\text{ng/ml}$ , IGF-1 1435  $\mu\text{g/l}$ ), a w MR resztkową masę gruczolaka, głównie w obrębie obu zatok jamistych. Chorego zakwalifikowano do przewlekłego leczenia długo działającym analogiem somatostatyny — oktreotydem LAR w dawce 20 mg co cztery tygodnie, stopniowo zwiększając dawkę do 30 mg/4 tygodnie. W trakcie stosowania oktreotydu LAR 30 mg stwierdzono niewielkie zmniejszenie bólów głowy, nadmiernej potliwości i obrzęknięcia tkanek miękkich.

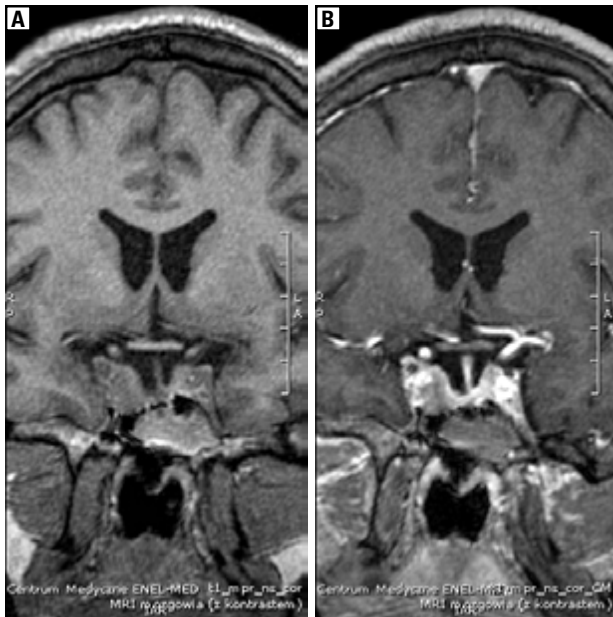
Kolejne oznaczenia stężeń GH i IGF-1 wskazywały na oporność na stosowane leczenie (listopad 2006 r. GH 8,2  $\text{ng/ml}$ , IGF-1 1375  $\mu\text{g/l}$ ). Wobec miernego efektu leczenia analogiem somatostatyny o przedłużonym

działaniu w listopadzie 2006 r. zdecydowano o zastosowaniu antagonisty receptora dla GH, to jest pegwiosomantu w dawce 10  $\text{mg/d s.c.}$ , uzyskując obniżenie stężenia IGF-1 do 520  $\mu\text{g/l}$  po 12 tygodniach leczenia. Ze względu na ograniczoną dostępność tego leku w Polsce, ponownie włączono oktreotydy LAR w dawce 30  $\text{mg/4}$  tygodnie w połączeniu z agonistą dopaminy kabergoliną w dawce 1  $\text{mg/tydzień}$ . W trakcie tego leczenia stwierdzono niewielką redukcję stężeń GH i IGF-1 (GH 8,87  $\mu\text{g/l}$ , IGF-1 1123  $\text{ng/ml}$ ).

W przebiegu licznych hospitalizacji kilkakrotnie oceniano powikłania akromegalii. Poza utrzymywaniem się nadciśnienia tętniczego (wymagającego stosowania dwóch leków hipotensyjnych), na przestrzeni kilku lat trwania choroby doszło także do rozwoju zaburzeń lękowo-depresyjnych, wymagających leczenia przeciwdepresyjnego (wenlafaksyna 150  $\text{mg/dobę}$ , mianseryna 15  $\text{mg/dobę}$ ). W badaniu ultrasonograficznym tarczycy stwierdzono obraz wola guzowatego (zmiany ogniskowe wytypowane w USG poddano badaniu biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) — stwierdzono zmiany łagodne). W wykonanej kolonoskopii wykluczono obecność polipów jelita grubego, uwidaczniając jedynie guzki krwawnicze II stopnia w kanale odbytu. W echokardiografii uwidocznił powiększony lewy przedsionek oraz koncentryczny przerost ścian mięśnia lewej komory, stwierdzając jednocześnie prawidłową funkcję skurczową serca. W USG jamy brzusznej ujawniono hiperechogeniczną zmianę ogniskową o cechach naczyniaka o średnicy 16 mm oraz nie wykazano cech kamicy żółciowej. W wykonanym ponownie OGTT stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo i podwyższone stężenie insuliny, przez co włączono metforminę w dawce 2 × 500  $\text{mg}$ . W kolejnym badaniu MR przysadki w 2010 roku uwidocznił stacjonarny obraz guza w stosunku do badań poprzednich. Z uwagi na brak kontroli choroby w styczniu 2014 r. zwiększono dawkę oktreotydu LAR do 40  $\text{mg}$  co cztery tygodnie oraz utrzymano kabergolinę 1  $\text{mg/tydzień}$  (brak możliwości zwiększenia dawki kabergoliny ze względu na wysoką cenę leku w Polsce). W trakcie tego leczenia stężenia GH i IGF-1 obniżyły się do wartości: GH 5,22  $\mu\text{g/l}$ , IGF-1 854  $\text{ng/ml}$ , jednak nie uzyskano pełnej kontroli biochemicznej (ryc. 1).

## Dyskusja

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w akromegalii za prawidłową kontrolę biochemiczną uznaje się stwierdzenie stężenia GH < 1  $\mu\text{g/l}$  oraz znormalizowanego względem normy dla płci i wieku stężenia IGF-1 [1, 2]. Uzyskanie normali-



**Rycina 1.** Obecny obraz MRI w projekcji czołowej (A) przed i po podaniu środka kontrastowego (B). Fragment guza widoczny głównie w prawej zatoce jamistej, nie ulega wzmocnieniu kontrastowemu, bez cech progresji od czasu zabiegu operacyjnego w 2005 roku

zacji wymienionych parametrów prowadzi nie tylko do złagodzenia objawów klinicznych akromegalii, a przez to do znacznej poprawy jakości życia pacjentów, ale przede wszystkim do obniżenia zwiększonej śmiertelności w tej chorobie, która jest efektem licznych powikłań akromegalii. Wymienione cele można uzyskać na drodze leczenia operacyjnego i farmakologicznego [2]. Selektywne usunięcie gruczolaka przysadki wydzielającego GH przeprowadzone przez doświadczonego neurochirurga pozostaje w świetle aktualnych wytycznych leczeniem z wyboru u większości pacjentów z akromegalią [1, 2]. Pooperacyjną remisję uzyskać można u ponad 85% pacjentów w przypadku obecności mikrogruczolaka oraz 40–50% w przypadku makrogruczolaka. Ze względu na to, że u większości pacjentów (77%) w momencie rozpoznania akromegalii obecny jest makrogruczolak przysadki, który często wykazuje nacieki zatok jamistych, doszczętne jego usunięcie staje się niemożliwe, jak w opisywanym przez nas przypadku. W takich sytuacjach konieczne jest dalsze leczenie farmakologiczne w celu uzyskania kontroli biochemicznej choroby. W świetle ostatnich badań celowe wydaje się leczenie cytoredukcyjne (*surgical debulking*), które przez zmniejszenie masy gruczolaka przysadki, prowadzi do poprawy odpowiedzi na leczenie analogiem somatostatyny. Znaczną poprawę odpowiedzi na analog somatostatyny, która skutkowałą normalizacją stężeń GH i IGF-1, obserwowano szczególnie w grupie

pacjentów, u których usunięto co najmniej 75% masy gruczolaka [3, 4]. Na podstawie prospektywnego badania Karavitaki i wsp. stwierdzili poprawę odpowiedzi w zakresie stężenia GH z 31% do 69% oraz IGF-1 z 42% do 89% przed chirurgiczną redukcją masy guza i po niej [3]. W opisywanym przypadku operacja w niewielkim jednak stopniu poprawiła odpowiedź na stosowany analog somatostatyny (obniżeniu uległo jedynie stężenie GH). Analogi somatostatyny stosowane są powszechnie u pacjentów z akromegalią zarówno przy braku kwalifikacji do leczenia operacyjnego, jak i po niedoszczętnym zabiegu neurochirurgicznym [1, 2]. W przypadku opisywanego pacjenta stosowano oktreotydu LAR początkowo w dawce 20 mg co cztery tygodnie, jednak ze względu na brak skuteczności zarówno w kontroli objawów klinicznych, jak i biochemicznej stopniowo zwiększano dawkę do 30 mg, a następnie do 40 mg co cztery tygodnie. Stosowanie maksymalnej zarejestrowanej dawki oktreotydu LAR doprowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów czynnej akromegalii, to jest nadmiernej potliwości, obrzęków tkanek miękkich, uczucia mrowienia w palcach oraz bólów stawów, a także do dalszej redukcji stężeń GH i IGF-1. Colao i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie 56 chorych z akromegalią *de novo* stwierdzili redukcję stężenia GH i IGF-1 w grupie pacjentów stosujących dawkę oktreotydu LAR 40 mg co cztery tygodnie po nieskuteczności dawki 30 mg co cztery tygodnie [5].

U pacjentów opornych na monoterapię analogiem somatostatyny zaleca się dołączenie agonisty dopaminy (kabergoliny), co też zrobiono w przypadku omawianego pacjenta. Kabergolina ma niewielką skuteczność jako lek stosowany w monoterapii [2]. Wiadomo natomiast na podstawie dostępnej metaanalizy, że w przypadku braku skuteczności leczenia analogiem somatostatyny, dołączenie kabergoliny spowodowało normalizację IGF-1 u 50% pacjentów [6]. U omawianego chorego nie udało się jednak uzyskać biochemicznej kontroli po dołączeniu kabergoliny do oktreotydu LAR.

Oba dostępne obecnie na rynku analogi somatostatyny: oktreotydu LAR i lanreotydu autogel charakteryzują się porównywalną skutecznością. Do normalizacji stężenia IGF-1 dochodzi u 17–35% pacjentów, mimo że wcześniejsze badania wskazywały na znacznie lepszą biochemiczną odpowiedź na analogi [2]. Obecnie coraz większe nadzieje wiąże się z zastosowaniem analogu somatostatyny pasyreotydu w akromegalii, który cechuje się wysokim powinowactwem do czterech spośród pięciu podtypów receptorów somatostatynowych (w tym SSTR2 i SSTR5), i który może być opcją terapeutyczną u pacjentów z akromegalią niekontrolowanych oktreotydem lub lanreotydem.

---

## Piśmiennictwo

1. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W i wsp. Acromegaly--a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 326–331.
2. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S i wsp. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–3951.
3. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB i wsp. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 970–975.
4. 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.
5. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS i wsp. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 579–587.
6. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1327–1335.



## Akromegalia — opis przypadku

Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

### Streszczenie

Mężczyzna 41-letni został przyjęty do kliniki z podejrzeniem akromegalii. Na podstawie typowego obrazu klinicznego oraz wyników badań hormonalnych [brak supresji wydzielania hormonu wzrostu (GH) w teście doustnego obciążenia glukozą] i podwyższonych wartości insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) potwierdzono akromegalię. W wykonanym rezonansie przysadki stwierdzono makrogruczolaka przysadki. Pacjent początkowo był leczony analogiem somatostatyny, następnie przeprowadzono zabieg przezklinowego usunięcia makrogruczolaka przysadki. W trakcie kontrolnej hospitalizacji po zabiegu wykonano USG tarczycy, w którym stwierdzono zmiany ogniskowe tarczycy. Wykonano biopsję cienkoigłową i — ze względu na podejrzenie raka brodawkowego — pacjent został skierowany do zabiegu strumektomii, a następnie zakwalifikowany do leczenia jodem radioaktywnym.

Prezentowany przypadek jest przykładem współwystępowania akromegalii i raka brodawkowego tarczycy. Akromegalia wiąże się z częstszym występowaniem nowotworów, w tym nowotworów tarczycy, choć tło tych zaburzeń nie jest w pełni jasne. Prezentowany przypadek jest potwierdzeniem konieczności rutynowej diagnostyki w kierunku nowotworów u chorych z akromegalią, a w szczególności nowotworów tarczycy i jelita grubego.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 5–7)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; nowotwór; tarczyca

Mężczyzna 41-letni został przyjęty do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu w 2013 roku z podejrzeniem akromegalii.

W wywiadzie chory wskazywał, że od kilku lat obserwuje typowe objawy, jak powiększenie rąk, stóp i zmianę rysów twarzy (ryc. 1). Dodatkowo pojawiło się chrapanie, silne dolegliwości bólowe stawów oraz zwiększona potliwość, szczególnie w nocy. Pacjent nie zgłaszał zaburzeń potencji ani mlekotoku, natomiast w gruczole piersiowym pojawiły się wyczuwalne, twarde guzki. W 2010 roku chory był operowany z powodu obustronnego zespołu cieśni nadgarstka. Po zabiegu nadal utrzymywały się trudności w wykonywaniu precyzyjnych czynności z uwagi na obrzęki dłoni. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono typowe dla akromegalii cechy dysmorficzne, jak wysunięta żuchwa, powiększone uszy i nos, duży język, a także duże rozmiary stóp i dłoni. Nie stwierdzono natomiast powiększonej wątroby ani śledziony. Na podstawie wysokich wartości insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insuline-like growth factor 1*) i braku supresji hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), po podaniu 75 g glukozy, potwierdzono akromegalię. Oceniono także pozostałą funkcję przysadki, stwierdzając wtórną nie-

doczynność osi tyreotropowej, częściową niedoczynność osi adrenokortykotropowej oraz hiperprolaktynemię, najpewniej wtórną do ucisku na lejek przysadki (tab. I). Włączono odpowiednio substytucję hydrokortyzonem, a następnie L-tyroksyną. W badaniu okulistycznym nie stwierdzono zmian na dnie oka mogących sugerować ucisk na skrzyżowanie wzrokowe, pole widzenia było



**Rycina 1.** Porównanie dłoni pacjenta z dłońią osoby zdrowej — charakterystyczne powiększenie i obrzmienie dłoni pacjenta z akromegalią



Tabela I. Wyniki badań pacjenta przed leczeniem i w trakcie

	16.08.2013 r. (przed zabiegiem)	26.02.2014 r. (pierwsza kontrola po zabiegu)	24.03.2015 r. (druga kontrola po zabiegu)	Normy
GH [ng/ml] [min w OGTT]	> 40	0,1	0,44	< 0,4
IGF-1 [ng/ml]	957	200	572	101–267
fT4 [pmol/l]	11,01	20,6	27,3	11,4–22,7
TSH [mj.m./l]	1,59	0,98	0,26	0,4–4
Prolaktyna [ng/ml]	35,7; 35,5; 32,9	17,5	18,1	2,5–17,0
FSH [mj.m./l]	4,33	4,94	12	1,5–12,4
LH [mj.m./l]	2,39	2,09	4,24	1,7–8,6
Testosteron [ng/ml]	0,73	1,77	1,74	0,72–8,53

prawidłowe. Z odchyień w pozostałych badaniach stwierdzono nieznaczną niedokrwistość normocytarną. Parametry gospodarki żelaza, witamina B<sub>12</sub> i kwas foliowy były prawidłowe. Pacjent nie zgodził się na wykonanie kolonoskopii. W rezonansie przysadki uwidoczniło się obecność makrogruczolaka przysadki o wymiarach 36 × 26 × 20 mm wpuklającego się do zatoki klinowej oraz nadsiodłowo, modelującego i unoszącego nieznacznie skrzyżowanie wzrokowe. Dodatkowo zmiana ta przylegała do obu tętnic szyjnych wewnętrznych, w odcinkach jamistych, obejmując ponad 50% ich obwodu. Lejek przysadki był zniekształcony i przyciśnięty do skrzyżowania nerwów wzrokowych. Pacjent początkowo nie wyrażał zgody na leczenie operacyjne. Zdecydowano o włączeniu analogu somatostatyny — oktreotydu LAR w dawce 20 mg domięśniowo co 28 dni, a następnie — z uwagi na brak pełnej skuteczności — w dawce 30 mg co 28 dni domięśniowo. W trakcie przyjmowania analogu pacjent zauważył ustąpienie dolegliwości bólowych stawów, zmniejszenie obrzęków dłoni i stóp, zmniejszenie potliwości, a także poprawę samopoczucia. Po czterech miesiącach przyjmowania analogu pacjent zgodził się na kwalifikację do leczenia operacyjnego makrogruczolaka, w związku z tym został skierowany do Kliniki Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego, gdzie w dniu 14.11.2013 roku przeprowadzono zabieg przezskłowego usunięcia makrogruczolaka. Wymienione wyżej dolegliwości ustąpiły całkowicie po zabiegu. W badaniu histopatologicznym potwierdzono somatotropowego gruczolaka przysadki. Po czterech miesiącach od zabiegu (luty 2014 r.) pacjenta ponownie przyjęto do Kliniki w celu oceny skuteczności leczenia operacyjnego. Na podstawie prawidłowych wartości IGF-1, supresji GH < 0,4 ng/ml w OGTT (tab. I) i braku zmiany ogniskowej w kontrolnym rezonansie przysadki potwierdzono skuteczność leczenia operacyjnego. Z dolegliwości chory podawał jedynie zwiększony apetyt i przyrost masy ciała. Aby zweryfikować konieczność substytucji hydrokortyzonem, wykonano test hipoglikemii pousulinowej, w którego

trakcie obserwowano znaczny spadek glikemii (glukoza: 33 mg%) i brak adekwatnego wzrostu wartości kortyzolu i ACTH (tab. II). Zdecydowano o konieczności dalszej substytucji w zakresie osi adrenokortykotropowej, ale zredukowano dawkę hydrokortyzonu do 10 mg na dobę. Pacjent jeszcze przed hospitalizacją odstawił preparat L-tyroksyny. Badanie kontrolne (fT4) potwierdziło prawidłową funkcję osi tyreotropowej. Na podstawie prawidłowych wartości wapnia i fosforu w surowicy oraz w dobowej zbiorce moczu i prawidłowych wartości parathormonu wykluczono pierwotną nadczynność przytarczyc. Z odchyień stwierdzono obniżony poziom witaminy D i włączono jej suplementację (tab. III). W trakcie kontrolnej hospitalizacji wykonano USG tarczycy. W płacie prawym uwidoczniło się dwa ogniska: pierwsze ognisko lito-płynowe wielkości 1,3 × 0,6 cm z przeważającą częścią płynową i unaczynieniem typu I oraz drugie ognisko o mieszanej echogeniczności wielkości 2,4 × 1,4 cm z obecnością dużej przestrzeni płynowej i unaczynieniem typu I/II. W płacie lewym uwidoczniło się pojedyncze ognisko o mieszanej echogeniczności wielkości 1,9 × 1,2 cm, o unaczynieniu typu II. Wykonano biopsję cienkoigłową zmian ogniskowych tarczycy. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego wysunięto podejrzenie raka brodawkowego tarczycy. W dniu 12.05.2014 roku przeprowadzono zabieg totalnej strumektomii, w badaniu histopatologicznym potwierdzono raka brodawkowego tarczycy (pT1bNxMo). Pacjent został skierowany do Centrum Onkologii w Gliwicach, gdzie wykonano niezbędne badania laboratoryjne i obrazowe. W kontrolnym USG tarczycy stwierdzono całkowitą amputację płata lewego tarczycy oraz jednorodny kikut płata prawego, objętości około 0,9 ml. W scyntygrafii szyi wykonanej po 24 godzinach od podania diagnostycznej dawki I131 stwierdzono gromadzenie znacznika w rzucie kikutu prawego oraz mniejsze ognisko w rzucie płata piramidowego. W scyntygrafii całego ciała wykonanej po 72 godzinach od podania znacznika, poza gromadzeniem w łożu tarczycy nie stwierdzono innego miejsca



Tabela II. Test hipoglikemii poinsulinowej (9 j. insuliny)

	-30 min	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Glukoza [mg/dl]	86	86	42	33 (podano jedną ampulkę 20-procentowej glukozy oraz 500 ml 5-procentowej glukozy i.v.)	74	81	99
ACTH [pg/ml]	15,8	16	14,8	21,4	22	18	15,4
Kortyzol [μg/dl]	12,4	9,3	8,5	8,3	7,9	7,5	7,1

Tabela III. Parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej

	Stężenie	Normy
Wapń [mg/dl]	9,7	8,4–10,2
Fosfor [mg/dl]	4,3	2,7–4,5
Wapń w DZM [mg/dobę]	80	100–320
Fosfor w DZM [g/dobę]	0,62	0,4–1,3
PTH [pg/ml]	15,2	11–67
25 OH D [ng/ml]	20,2	30–100

selektywnego gromadzenia znacznika. W badaniach laboratoryjnych obserwowano adekwatną stymulację endogenną TSH, tyreoglobulinę 9,7 ng/ml, przeciwciała anti-Tg w normie. Na podstawie wyników badań obrazowych i laboratoryjnych zakwalifikowano pacjenta do terapii uzupełniającej I131.

W marcu 2015 roku pacjent był ponownie hospitalizowany w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu. Klinicznie chory czuł się dobrze, nie zgłaszał dolegliwości. W kontrolnych badaniach hormonalnych stwierdzono wzrost wartości IGF-1, niepełną supresję GH teście OGTT (tab. I). Kontrolny MR przysadki nie wykazał ewidentnych zmian ogniskowych. Z uwagi jednak na znaczący wzrost IGF-1 zdecydowano o ponownym włączeniu do leczenia oktreotydu LAR i kontrolnych badaniach hormonalnych po trzech miesiącach. Wykonano również kontrolne USG tarczycy, w którym nie wykazano obecności tkanki tarczycowej ani powiększonych węzłów chłonnych wzdłuż przebiegu dużych naczyń szyjnych. W kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej z odchyłen stwierdzono obecność zmiany ogniskowej, najpewniej naczyniaka wątroby, co potwierdzano w CT jamy brzusznej. Dla pełnej diagnostyki przesiewowej w kierunku współwystępowania nowotworów pacjentowi zalecono wykonanie kolonoskopii w trybie ambulatoryjnym.

Obecnie oprócz oktreotydu LAR pacjent przyjmuje hydrokortyzon w dawce 10 mg na dobę oraz L-tyroksynę w dawce 100 μg/dobę i witaminę D w dawce 2000 j. na dobę. Czuje się dobrze, nie zgłasza żadnych dolegliwości.

Prezentowany przypadek jest przykładem współwystępowania akromegalii z nowotworem tarczycy. Nowotwory stanowią ważną przyczynę zgonów wśród pacjentów z akromegalią, ale tło podwyższonego ryzyka zachorowań na nowotwory w akromegalii nie

jest w pełni jasne. Opinie co do częstości występowania poszczególnych nowotworów w akromegalii są różne. Dostępne są wyniki wielu badań opartych na dużych grupach pacjentów z akromegalią wskazujące na zwiększone ryzyko zachorowań na nowotwory w tej grupie chorych. W licznych przeprowadzonych analizach wykazano, że jednym z najczęściej występujących nowotworów w akromegalii są raki tarczycy, w tym najczęściej są to raki brodawkowate [1–4]. dol Santos i wsp. przeprowadzili analizę, w której oceniali częstość występowania guzków i nowotworów tarczycy u pacjentów z akromegalią (124 osób) w porównaniu z grupą kontrolną (263 osoby). Wykazali oni znacznie częstsze występowanie guzków tarczycy u pacjentów z akromegalią w stosunku do grupy kontrolnej (54% vs. 36,5%), w tym raków brodawkowatych (7,2% vs. 0,7%).

Mechanizm prowadzący do rozwoju nowotworu w tej grupie chorych nie jest w pełni znany. Wskazuje się na proliferacyjne działanie IGF-1 oraz jego zdolność do zahamowania apoptozy komórek. W obrębie komórek tarczycy występują receptory dla IGF-1, stąd długie narażenie na jego stymulacyjne działanie może tłumaczyć powiększanie się tarczycy i obecność w niej licznych guzków [5]. Kolejnym czynnikiem zwiększającym występowanie nowotworów głowy i tarczycy w akromegalii jest przebyta radioterapia, a także uwarunkowania genetyczne zespołów, jak zespół mnogiej gruczolakowatości (MEN 1) czy zespół Carneya [6].

Prezentowany przypadek jest potwierdzeniem konieczności rutynowej diagnostyki przesiewowej u pacjentów z akromegalią w kierunku współwystępowania nowotworów, a w szczególności nowotworów tarczycy i jelita grubego.

## Piśmiennictwo

- Gullu BE, Celik O, Gazioglu N i wsp. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13: 242–248. doi: 10.1007/s11102-010-0224-9.
- Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 2014; 17: 299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
- Woliński K, Czarnywojtek A, Ruchała M. Risk of thyroid nodular and thyroid cancer in patients with acromegaly: meta analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014; 9: e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
- dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG i wsp. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2013; 16: 109–114. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
- Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 829–834.
- Baris D, Gridley G, Ron E i wsp. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 395–400.



# Akromegalia — liczne i poważne konsekwencje hipersekrekcji jednego hormonu

**Marcin Kałużny, Marek Bolanowski**

*Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny, Wrocław*

## Streszczenie

Akromegalia należy do nieczęstych chorób endokrynologicznych. Często jest ona przyczyną chorób innych narządów, przyczyniając się do zwiększonej śmiertelności pacjentów i pogorszenia ich jakości życia. Liczba, rodzaj i stopień zaawansowania powikłań w różnym stopniu wpływają na życie chorego i w przypadku znacznego stopnia zaawansowania stanowią realne zagrożenie życia. Wystąpienie kilku ciężkich powikłań akromegalii jednocześnie nie jest częste, ale stawia lekarza przed trudnym wyborem ustalenia kolejności poszczególnych interwencji i zawsze wymaga współpracy wielu specjalistów różnych dziedzin.

(*Endokrynol Pol* 2016; 67 (supl. B): 8–12)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; powikłania; śmiertelność

## Opis przypadku

Akromegalia należy do rzadszych chorób endokrynologicznych o chorobowości 3–4 nowe przypadki/mln/rok i częstości występowania 60/mln w populacji ogólnej [1]. Najczęściej jest spowodowana gruczolakami przysadki wydzielającym hormon wzrostu (GH, *growth hormone*). Nieleczona akromegalia 2–3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych [2]. Powoduje wiele powikłań dotyczących różnych układów i narządów, pogarszając jakość życia chorych, ograniczając ich sprawność, a także powodując konieczność objęcia opieką wielospecjalistyczną [2, 3]. Przedstawiony przypadek dotyczy akromegalii ze szczególnie ciężkimi i zaawansowanymi powikłaniami.

W czerwcu 2013 roku 55-letnia pacjentka bez istotnej przeszłości chorobowej, nie przyjmująca przewlekle żadnych leków, zgłosiła się do szpitala rejonowego z powodu nasilenia duszności występującej od kilku miesięcy. W badaniu gazometrycznym krwi włośniczkowej stwierdzono kwasicę oddechową, zaś w wykonanym RTG klatki piersiowej uwidoczono wole zamostkowe olbrzymie uciskające na tchawicę i zwięzające jej światło do 0,5 cm. Funkcja tarczycy była prawidłowa. Z powodu charakterystycznego wyglądu twarzy, powiększenia

rąk i stóp wykonano również CT głowy z kontrastem, które wykazało obecność makrogruczolaka przysadki wielkości 2,5 × 2,5 × 3,0 cm. W badaniu przedmiotowym stwierdzono całkowitą niemiarowość akcji serca z deficytem tętna na obwodzie — w zapisie EKG potwierdzono migotanie przedsionków. Ostatecznie rozpoznano: akromegalię, makrogruczolaka przysadki, wole olbrzymie zamostkowe z uciskiem i zawężeniem tchawicy, utrwalone migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zaburzeń wentylacji w pierwszej kolejności skierowano pacjentkę do Kliniki Chirurgii Endokrynologicznej w celu wykonania strumektomii. W czerwcu 2013 roku wykonano zabieg, który był powikłany obustronnym porażeniem strun głosowych, przez co założono tracheostomię. Z uwagi na nieudane próby rozintubowania chorej wykonano bronchofiberoskopię, która wykazała zwężenie tchawicy poniżej tracheostomii na długości 4,5 cm (malacja tchawicy). W lipcu 2013 roku pacjentkę przekazano do Kliniki Torako-chirurgii, gdzie założono rurkę intubacyjną T Montgomerego. Jednak z powodu utrzymujących się zaburzeń wentylacji, zalegania dużej ilości treści śluzowej w tchawicy i oskrzelach, rurkę usunięto w dwa tygodnie później i ponownie założono tracheostomię. Nie obserwowano nasilonych zaburzeń wentylacji. Po konsultacji laryngologicznej zalecono



Tabela I. Test hamowania hormonu wzrostu w teście obciążenia 75 g glukozy

	0 min	30 min	60 min	120 min
Glukoza [mg/dl]	115	128	162	124
GH [ng/ml]	263,0	159,0	98,7	228,0

Tabela II. Badanie stężenia kortyzolu w surowicy i dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem

Parametr	Rano		Wieczorem	
	Norma	Wynik	Norma	Wynik
Kortyzol [ $\mu$ g/dl]	3,7–19,4	godz. 6:00 — 4,1 godz. 8:00 — 10,5	2,9–17,3	godz. 20:00 — 4,8 godz. 24:00 — 3,0

Wolny kortyzol w dobowej zbiórce moczu — 37,9  $\mu$ g/dobę (N: 13,8–75,3)

leczenie metyloprednizolonem 40 mg domięśniowo co cztery tygodnie oraz leczenie ognisk próchnicy w jamie ustnej. Steroidoterapię zakończono trzy miesiące później, po całkowitym ustąpieniu duszności. Pacjentkę skierowano do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W trakcie hospitalizacji we wrześniu 2013 roku potwierdzono akromegalię w przebiegu makrogruczolaka przysadki, powodującego niedoczynność przysadki w zakresie osi tyreotropowej, gonadotropowej oraz częściową adrenokortykotropowej (tab. I–III). Rozpoczęto odpowiednie leczenie substytucyjne. Próba wymiany rurki tracheostomijnej z metalowej na plastikową w celu umożliwienia wykonania badania obrazowego (MRI) przysadki spowodowała natychmiastowe nasilenie duszności, wobec tego wykonano CT głowy z kontrastem, uwidaczniając guz przysadki wielkości 3,1 × 2,2 × 2,1 cm, bez jednoznacznych cech ucisku na skrzyżowanie wzrokowe. Badania dna oka i pola widzenia były prawidłowe. Dodatkowo badania laboratoryjne wykazały obecność łagodnej niedokrwistości mikrocytarnej (w morfologii hemoglobina 10,6 g/dl), przy ujemnych badaniach na krew utajoną w kale. Pacjentka nie wyraziła zgody na badania endoskopowe. Stężenie wapnia całkowitego i fosforanów nieorganicznych w surowicy krwi były prawidłowe. Wykluczono zespół MEN 1. W USG jamy brzusznej opisano powiększenie wątroby i śledziny; USG serca wykazało obecność nabytej złożonej wady zastawkowej pod postacią ciężkiej niedomykalności zastawki mitralnej oraz trójdzielnej w klasie czynnościowej NYHA II/III. Z uwagi na zgłaszane dolegliwości bólowe dużych stawów, zwłaszcza biodrowych, i trudności z poruszaniem się wykonano RTG, w którym potwierdzono zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe.

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania zastawkowej niewydolności serca ustalono w pierwszej

Tabela III. Pozostałe badania hormonalne

Parametr	Norma	Wynik
TSH [m.j.m./l]	0,4–4,0	2,92
ft3 [pmol/l]	2,76–6,45	4,32
ft4 [pmol/l]	11,5–22,7	16,2
LH [m.j.m./l]	11,3–39,8	0,11
FSH [m.j.m./l]	21,7–153,0	0,67
Estradiol [pg/ml]	30,0–140,0	32,4
Prolaktyna [ng/ml]	1,9–25,0	40,5
Testosteron [ng/ml]	0,2–0,62	< 0,2
ACTH [pg/ml]	0–46,0	36,1
DHEA-S [ $\mu$ g/dl]	35,0–430,0	31,2
PTH [pg/ml]	11–67	58
IGF-1 [ng/ml]	81–225	608

kolejności kwalifikację kardiologiczną do zabiegu kardiochirurgicznego. Przy wypisie zalecono leczenie: oktreotydem LAR w dawce 20 mg domięśniowo co 28 dni, L-tyroksynę 100  $\mu$ g/d., hydrokortyzon 10 mg/d., spironolakton 25 mg/d., karwedilol 25 mg/d., digoksynę 0,25 mg/d., furosemid 20 mg/d., omeprazol 20 mg/d., a także ambroksol, fenoterol i ipratropinę w nebulizacji do toalety drzewa oskrzelowego. Z uwagi na trudności w utrzymaniu terapeutycznych poziomów INR (*international normalized ratio*) i planowany zabieg kardiochirurgiczny w niedługim czasie, w leczeniu przeciwkrzepliwym zalecono enoksaparynę.

Po trzech miesiącach, wobec niepełnej skuteczności leczenia analogiem somatostatyny, zwiększono dawkę oktreotydu LAR do 30 mg co 28 dni oraz dołączono do leczenia agonistę receptora dopaminowego, uzyskując redukcję stężeń GH, IGF-1 oraz prolaktyny (tab. IV).

W marcu 2014 roku wymieniono z powodzeniem metalową rurkę tracheostomijną na plastikową, co umożliwiło wykonanie MR przysadki. Badanie wyka-

**Tabela IV. Badania hormonalne w trakcie leczenia oktreotydem LAR 30 mg oraz bromokryptyną 5 mg/dobę**

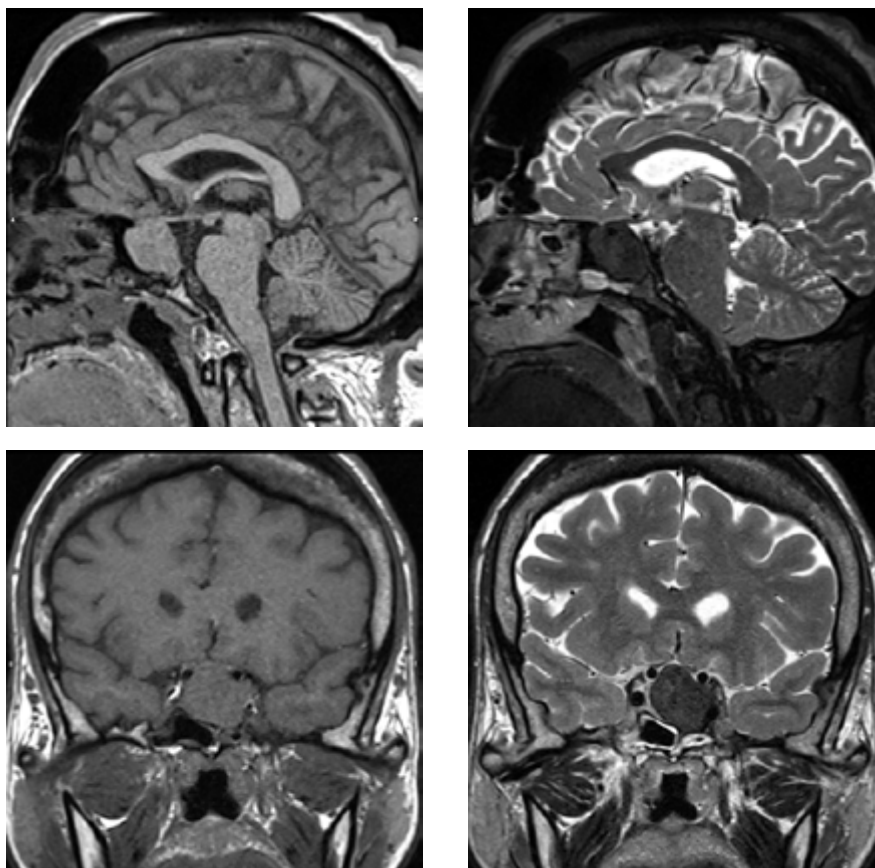
Parametr	Norma	Wynik
GH [ng/ml]	0–8,0	58,0
IGF-1 [ng/ml]	81–225	462
Prolaktyna [ng/ml]	1,9–25,0	2,07

zało obecność makrogruczolaka przysadki wielkości  $2,4 \times 2,9 \times 2,4$  cm, zlokalizowanego śród- i nadsiodłowo, przylegającego do zatoki jamistej prawej na około 50% obwodu oraz wnikażącego do światła zatoki jamistej lewej, otaczającego tętnicę szyjną wewnętrzną lewą bez cech jej nacieku czy zwężenia światła naczynia. Dodatkowo stwierdzono wpuklanie się guza do zbiornika nadsiodłowego, ucisk na skrzyżowanie wzrokowe (zwłaszcza po stronie prawej) oraz wpuklanie do zatoki klinowej lewej (ryc. 1). Badanie pola widzenia nadal było prawidłowe.

Po wykonaniu koronarografii, która nie wykazała istotnych hemodynamicznie zwężeń w tętnicach wieńcowych, pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu kardiochirurgicznego. Z uwagi na stopień

zaawansowania wad zastawkowych serca dwa ośrodki kardiochirurgiczne nie podjęły się wykonania zabiegu. Ostatecznie zabieg implantacji zastawki biologicznej w lewe ujście żyłne oraz plastyki zastawki trójdzielnej z implantacją tytanowego pierścienia wzmacniającego przeprowadzono w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze w maju 2014 roku, uzyskując poprawę wydolności pacjentki (NYHA I/II). W listopadzie 2014 roku kontrolne MR przysadki nie wykazało istotnych różnic w porównaniu do badania sprzed ośmiu miesięcy. W badaniach hormonalnych stwierdzono pogorszenie kontroli akromegalii (tab. V). Nie obserwowano niedokrwistości mikrocytarnej (w morfologii hemoglobina 14,0 g/dl) przy nadal ujemnych badaniach na krew utajoną w kale. Chora nadal nie wyrażała zgody na badania endoskopowe.

Pacjentka została skierowana do zabiegu neurochirurgicznego, który wykonano w Klinice Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w marcu 2015 roku. Z powodu krwawienia do łoży po guzie pacjentka była skutecznie reoperowana w trzeciej dobie po zabiegu. W trakcie kontroli endokrynologicznej w czerwcu 2015 roku stężenie GH oraz IGF-1 bez leczenia farmakologicznego nadal były nieprawidłowe,



**Rycina 1.** Rezonans magnetyczny przysadki (obrazy T1-zależne i T2-zależne w płaszczyznach czołowej i strzałkowej) przed zabiegiem neurochirurgicznym

**Tabela V. Badania hormonalne w trakcie leczenia oktreotydem LAR 30 mg oraz bromokryptyną 5 mg/dobę**

Parametr	Norma	Wynik
GH [ng/ml]	0–8,0	188,0
IGF-1 [ng/ml]	81–225	573
Prolaktyna [ng/ml]	1,9–25,0	< 0,5

ale znacznie niższe niż przed leczeniem operacyjnym w trakcie leczenia analogiem somatostatyny (tab. VI–VIII).

Do leczenia ponownie włączono oktreotyde LAR w dawce 20 mg co 28 dni, a następnie po trzech miesiącach leczenia, wobec niepełnej skuteczności, zwiększono dawkę do 30 mg co 28 dni. Kontrolne MR przysadki wykazało znaczne zmniejszenie objętości guza (ryc. 2). Z uwagi na zajęcie zatoki jamistej oraz duże rozmiary guza pierwotnego operacja radykalna nie była możliwa. Do leczenia włączono preparat witaminy D. W lipcu 2015 roku zamknięto u pacjentki tracheostomię. Obecnie skierowano chorą na zabieg endoprotezoplastyki stawów biodrowych.

Zwiększona śmiertelność w akromegalii jest głównie spowodowana zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jakość życia pacjentów jest także wyraźnie obniżona. Długotrwała choroba sprzyja rozwinięciu się wielu powikłań, jak wole guzowate zastawkowe z uciskiem na tchawicę, zastawkowe wady serca z niewydolnością serca, zaburzenia widzenia spowodowane uciskiem na skrzyżowanie wzrokowe, zaawansowane zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające, zwłaszcza dużych stawów, rak jelita grubego. Powikłania te mogą stwarzać realne zagrożenie życia,

**Tabela VIII. Pozostałe badania hormonalne po zabiegu neurochirurgicznym**

Parametr	Norma	Wynik
TSH [mj.m./l]	0,4–4,0	0,03
ft3 [pmol/l]	2,76–6,45	3,41
ft4 [pmol/l]	11,5–22,7	18,5
FSH [mj.m./l]	21,7–153,0	0,52
Estradiol [pg/ml]	30,0–140,0	26,9
Prolaktyna [ng/ml]	1,9–25,0	11,5
Testosteron [ng/ml]	0,2–0,62	< 0,2
ACTH [pg/ml]	0–46,0	11,3
DHEA-S [μg/dl]	35,0–430,0	< 15,0
PTH [pg/ml]	11–67	68
IGF-1 [ng/ml]	81–225	489
25[OH]D <sub>3</sub> witamina [ng/ml]	9,3–48,5	8,7

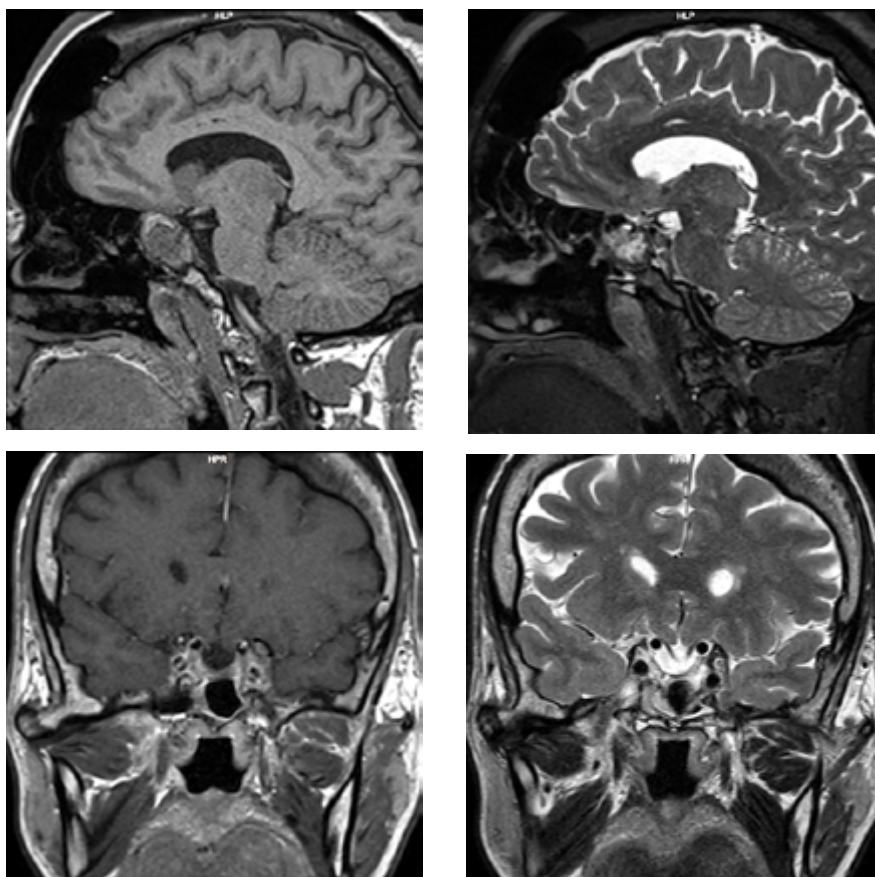
utrudniają pacjentom codzienne funkcjonowanie oraz pogarszają ich jakość życia. Podjęcie odpowiedniego leczenia powikłań akromegalii ma na celu nie tylko poprawę jakości życia chorego, ale także jego wydłużenie. Czasami także powikłania leczenia mogą pogarszać jakość życia pacjenta, np. jedno lub obustronne porażenie strun głosowych, malacja tchawicy, tracheostomia, krwawienie do guza lub łoża pooperacyjnej, wyłonienie stomii jelitowych. Powikłania akromegalii mają różny stopień zaawansowania i nieczęsto spotyka się pacjentów z bardzo licznymi, a jednocześnie mocno zaawansowanymi powikłaniami, tym niemniej opieka nad pacjentem z akromegalią jest zawsze kompleksowa i wymaga współpracy wielu specjalistów różnych dziedzin.

**Tabela VI. Test hamowania hormonu wzrostu w teście obciążenia 75 g glukozy po zabiegu neurochirurgicznym**

	0 min	30 min	60 min	120 min
Glukoza [mg/dl]	79	117	130	166
GH [ng/ml]	8,39	4,5	9,31	8,08

**Tabela VII. Badanie stężenia kortyzolu w surowicy po zabiegu neurochirurgicznym**

Parametr	Rano		Wieczorem	
	Norma	Wynik	Norma	Wynik
Kortyzol [μg/dl]	3,7–19,4	godz. 6:00 — 0,5	2,9–17,3	godz. 20:00 — 4,2
		godz. 8:00 — 1,3		godz. 24:00 — 1,0



**Rycina 2.** Rezonans magnetyczny przysadki (obrazy T1-zależne i T2-zależne w płaszczyznach czołowej i strzałkowej) po zabiegu neurochirurgicznym

### Piśmiennictwo

1. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I i wsp. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988; 223: 327–335.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P i wsp. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102–152.
3. Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 167–172.



# Rozpuszczalne białko Klotho jako marker efektywności leczenia oktreotydem LAR chorego z aktywną akromegalią — opis przypadku

Maria Kurowska<sup>1</sup>, Joanna Malicka<sup>1</sup>, Jerzy S. Tarach<sup>1</sup>, Magdalena Dryglewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Reumatologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## Streszczenie

**Wstęp.** Długodziałające analogi somatostatyny są lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii akromegalii. Stężenia GH i IGF-1, powszechnie stosowane w diagnostyce i monitorowaniu aktywności i efektów leczenia akromegalii, mają liczne ograniczenia wynikające z właściwości biologicznych, zależności od wieku, płci, rasy chorego, funkcji tarczycy i wątroby, stanu odżywienia, ale także trudności związanych z ich oznaczaniem. Ostatnio wykryto, że stężenie rozpuszczalnego białka Klotho (sKlotho) jest podwyższone u chorych z aktywną akromegalią i normalizuje się po usunięciu gruczolaka przysadki.

Celem pracy była próba oceny przydatności sKlotho w monitorowaniu leczenia oktreotydem LAR u chorego z aktywną akromegalią.

**Opis przypadku:** Mężczyzna lat 58, BMI 28,7 kg/m<sup>2</sup>, EGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z somatycznymi cechami akromegalii. Rozpoznanie potwierdzono na podstawie podwyższonego podstawowego stężenia hormonu wzrostu 13,3 ng/ml (N: 0,03–2,47 ng/ml), IGF — 1919,9 (N: 55–185) ng/ml, brak hamowania GH w OGTT oraz obecność w MRI makrogruczolaka o wymiarach 16 × 15 × 14 mm. Oktreotyd LAR (12 iniekcji) zastosowano ze względu na brak możliwości przeprowadzenia doszczętnego zabiegu operacyjnego. Do oceny efektów leczenia użyto stężeń GH, IGF-1 i sKlotho. GH oznaczano metodą ECLIA, IGF-1 — CLIA, sKlotho — ELISA [Uscn].

**Wyniki:** Normalizacja stężenia GH nastąpiła po 8 miesiącach leczenia. Znaczną, bo około 3-krotną, redukcję stężenia IGF-1 i sKlotho stwierdzono już w 28 dni po pierwszej iniekcji oktreotydu LAR. Stężenia obu markerów utrzymywały się z niewielkimi wahaniami na tym poziomie przez cały okres terapii i nigdy nie znormalizowały się.

### Wnioski:

1. Oznaczanie stężenia sKlotho może być przydatne w ocenie skuteczności leczenia akromegalii analogiem somatostatyny, ale wymaga to potwierdzenia u większej liczby chorych.
2. Normalizacja stężenia GH nie doprowadziła do uzyskania prawidłowych stężeń IGF-1 i sKlotho.
3. Podwyższone stężenia IGF-1 i sKlotho w trakcie leczenia oktreotydem LAR, przy prawidłowym stężeniu GH, sugerują utrzymywanie się patologicznego rytmu wydzielania GH przez tkankę gruczolaka.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 13–16)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; oktreotyd LAR; sKlotho

## Wstęp

Do niedawna wskazaniem do leczenia farmakologicznego w akromegalii była choroba przetrwała po niedoszczętnym zabiegu operacyjnym lub jej nawrót. Obecnie w akromegalii farmakoterapia jest coraz częściej stosowana jako terapia pierwszego rzutu [1, 2].

Długo działające analogi somatostatyny są uważane za leki z wyboru w leczeniu farmakologicznym. Znajdują coraz szersze zastosowanie w praktyce klinicznej, szczególnie u chorych, u których z powodu lokalizacji i wielkości guza istnieją ograniczone możliwości przeprowadzenia doszczętnego zabiegu, u chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne, oraz u tych chorych, u których istnieją przeciwwskazania

do takiego leczenia, jak również w przypadku braku skuteczności leczenia operacyjnego [1, 2].

W diagnostyce i monitorowaniu aktywności choroby i efektów leczenia chorych na akromegalię obecnie powszechnie stosowana jest ocena stężenia hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insuline-like growth factor 1*). Obydwa wskaźniki mają liczne ograniczenia, wynikające z ich właściwości biologicznych, zależności od wieku, płci, rasy, funkcji tarczycy i wątroby, stanu odżywienia, ale także z trudności związanych z ich oznaczaniem laboratoryjnym [1–3]. Z powyższych powodów trwają poszukiwania nowych, bardziej precyzyjnych i powtarzalnych markerów, które można by było zastosować w diagnostyce i kontroli akromegalii [3–11].



Dr n. med. Maria Kurowska, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, e-mail: mariakurowska@op.pl

Ostatnio stwierdzono, że stężenie rozpuszczalnego białka Klotho (sKlotho, *soluble Klotho*) jest podwyższone u chorych z aktywną akromegalią i normalizuje się po resekcji gruczolaka przysadki [5, 6, 9, 11]. Przypuszcza się, że sKlotho mogłoby być nowym markerem przydatnym w diagnostyce i ocenie efektów leczenia akromegalii.

Stężenie sKlotho badano dotychczas w nowo rozpoznanej akromegalii, u chorych po operacyjnym usunięciu gruczolaka [5, 6] oraz u chorych ocenianych pod kątem doszczętności zabiegu operacyjnego lub nawrotu choroby [11]. W dostępnej literaturze brakuje danych dotyczących zastosowania oznaczeń sKlotho do oceny efektów leczenia akromegalii analogami somatostatyny.

## Opis przypadku

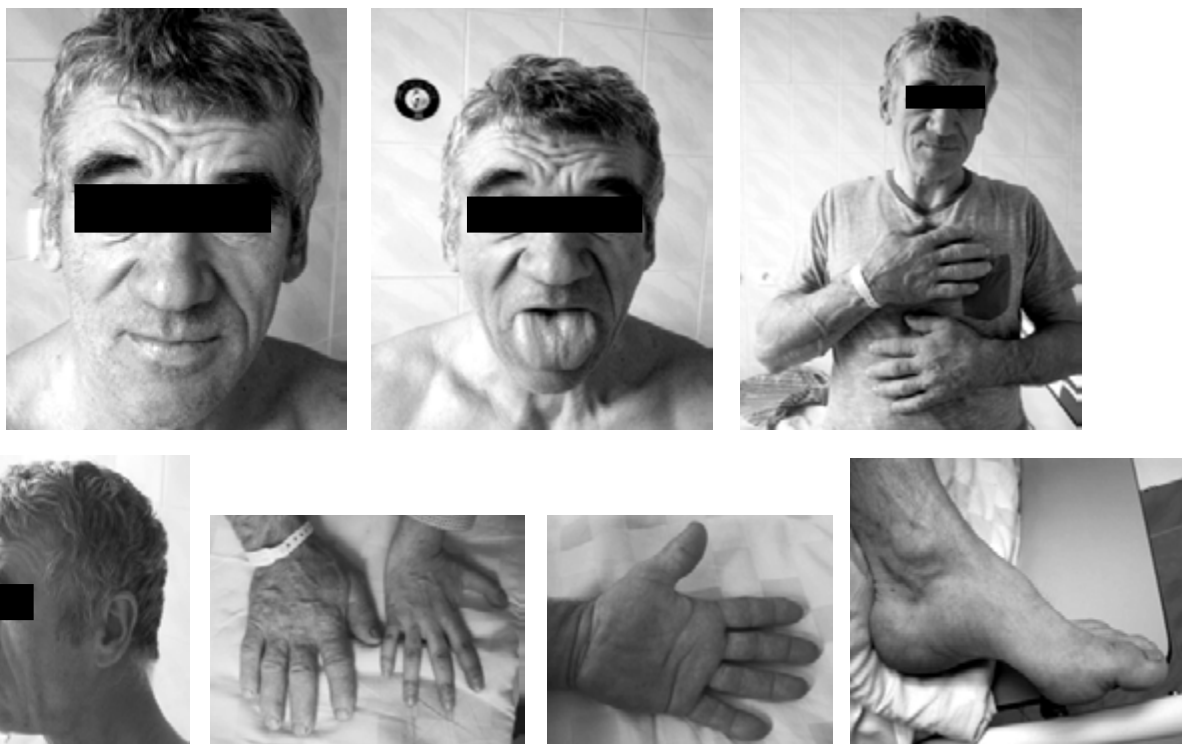
Mężczyzna lat 58, BMI 28,7 kg/m<sup>2</sup>, EGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z somatycznymi objawami akromegalii pod postacią pogrubienia rysów twarzy (głębokie bruzdy skóry okolicy czołowej twarzy, pogrubiałe fałdy nosowo-policzkowe, powiększenie nosa, przerost łuków brwiowych, wydłużenie pionowego wymiaru twarzy, przerost języka, powiększenie dłoni i stóp (ryc. 1), powolne obniżanie się barwy głosu, chrapanie z zespołem bezdechu sennego. Od dwóch lat osłabienie i nadmierna potliwość oraz bóle stawów obwodowych. Pacjent był 4-krotnie operowany z powodu zespołu kanału nadgarstka. Bez nadciśnienia i zaburzeń go-

spodarki węglowodanowej. Podejrzenie akromegalii zostało wysunięte przez lekarza orzecznika ZUS.

Rozpoznanie akromegalii potwierdzono w oparciu o podwyższone podstawowe stężenie hormonu wzrostu 13,3 ng/ml (N: 0,03–2,47 ng/ml), IGF-1 919,9 (N: 55–185 ng/ml), zwiększone wydzielanie, a nie hamowanie wydzielania GH w OGTT — 0' 10,6 ng/ml, wzrost do 16,2 ng/ml w 120' testu, przy hamowaniu do 0,4 ng/ml u osób zdrowych; oraz obecność makrogruczolaka przysadki w MR (ryc. 2) w rzucie siodła owalna zmiana o wielkości 16 × 15 × 14 mm, obejmuje prawostronną część zatoki jamistej, językiem szerzy się w kierunku zbiorników nadsiodłowych, bez ucisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Główna masa guza wpukła się do zatoki klinowej. Stężenie pozostałych hormonów tropowych przysadki było prawidłowe.

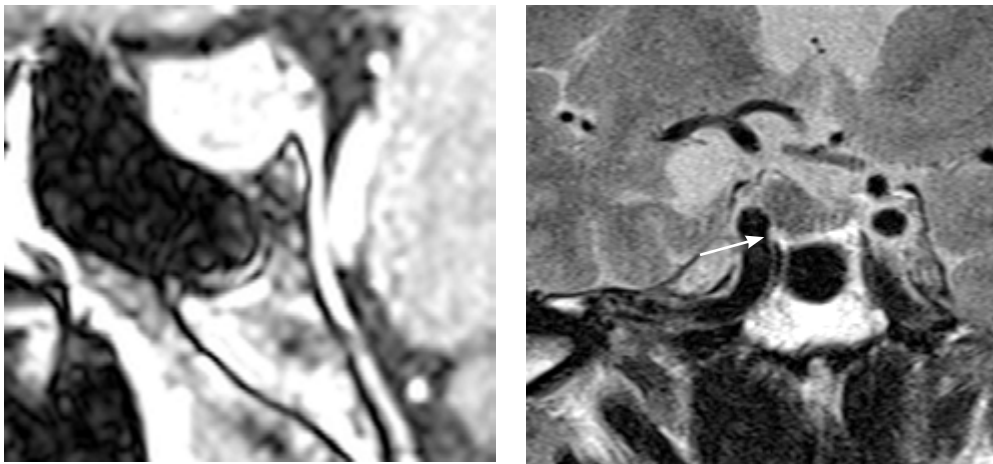
Schorzenia towarzyszące akromegalii w momencie rozpoznania obejmowały: 1. wole guzowe z prawidłową funkcją tarczycy; 2. przerost mięśnia serca (kardiomiopatia przerostowa z nieistotnymi hemodynamicznie niedomykalnościami zastawek mitralnej, płucnej i trójdzielnej serca); 3. polipowatość esicy i odbytnicy; 4. nieprawidłowa tolerancja glukozy: glikemia na czczo 109 mg% (N: do 99 mg%), HbA<sub>1c</sub> 6,4% (N: do 6%); 5. obustronna kamica nerkowa.

Z powodu lokalizacji guza i jego penetracji do prawej zatoki jamistej oraz przestrzeni nadsiodłowej, co uniemożliwiało przeprowadzenie doszczętnego zabiegu operacyjnego, zastosowano oktreotyde LAR,



Rycina 1. Objawy somatyczne akromegalii u opisywanego chorego





Rycina 2. Obraz MRI gruczolaka somatotropowego przysadki u badanego chorego

Tabela I. Zachowanie się stężeń GH, IGF-1 i sKlotho w trakcie leczenia oktreotydem LAR

Iniekcja oktreotydu LAR	1.	2.	3.	4.	5.	6.
GH [ng/ml] N: 0,03–2,47	13,3	–	–	–	5,1	5,9
IGF-1 [ng/ml] N: 55–185	907,5	317	–	–	440,4	493,9
sKlotho* [pg/ml] N: 204–741	4135,27	1545,23	676,91?	1824,48	1887,43	1517,03
Iniekcja oktreotydu LAR	7.	8.	9.	10.	11.	12.
GH [ng/ml] N: 0,03–2,47	7,79	3,18	2,61	1,0	1,2	1,4
IGF-1 [ng/ml] N: 55–185	581,4	581,4	481,6	558,9	477,2	563,6
sKlotho* [pg/ml] N: 204–741	2373,96	1585,79	1758,63	1946,91	1895,71	1768,22

\*Za Pedersen i wsp. [12]

początkowo w dawce 20 mg domięśniowo co 28 dni (trzy iniekcje), a następnie 30 mg co 28 dni, w sumie 12 iniekcji.

W rok od rozpoznania akromegalii chory przebył doszczętną przezklinową adenomektomię. W ocenie pooperacyjnej: normalizacja stężenia hormonu wzrostu i IGF-1, hamowanie GH w OGTT < 1 µg/l, prawidłowa funkcja przysadki mózgowej. W chwili obecnej chory nie wymaga kontynuacji leczenia analogiem somatostatyny, a jedynie dalszej obserwacji.

Wyniki oznaczania stężenia GH, IGF-1 i sKlotho wykonane przed rozpoczęciem leczenia (1.) i przed podaniem kolejnych dawek (2.–12.) oktreotydu LAR przedstawiono w tabeli I.

Podobnie jak w doniesieniach innych autorów [5, 6, 9, 11], w momencie rozpoznania choroby stężenie białka sKlotho u naszego chorego było bardzo wysokie i prawie 6-krotnie przekraczało górną granicę normy. Już w cztery tygodnie po pierwszej iniekcji oktreotydu

LAR stwierdzono prawie trzykrotny, w odniesieniu do wartości wyjściowych, spadek stężenia IGF-1 i równoległy spadek stężenia sKlotho.

Obniżanie się stężenia hormonu wzrostu postępowo powoli, a jego poziom znormalizował się dopiero po ośmiu miesiącach leczenia, tj. przed dziewiątą iniekcją leku, i utrzymywał się na tym poziomie aż do zabiegu operacyjnego.

Znaczny, bo około 3-krotny, spadek stężenia IGF-1 stwierdzono już w 28 dni po pierwszej iniekcji oktreotydu LAR. Od tego momentu utrzymywał się z niewielkimi wahaniami na zbliżonym poziomie przez cały okres leczenia, ale nigdy nie znormalizował się.

Podobnie jak stężenie IGF-1 zachowywało się stężenie sKlotho, które po około 3-krotnym spadku w 28. dniu leczenia, utrzymywało się na poziomie ponad 2-krotnie przekraczającym górną granicę normy, pomimo normalizacji stężenia hormonu wzrostu.

Podsumowując: leczenie akromegalii analogiem somatostatyny spowodowało u naszego chorego normalizację stężenia hormonu wzrostu oraz znacznie obniżyło stężenie IGF-1 i sKlotho, ale nie doprowadziło do ich normalizacji. Stężenie IGF-1 i sKlotho w trakcie leczenia zachowywały się podobnie i porównywalnie.

Obserwowane zmiany można wytłumaczyć tym, że oktreotydem LAR zahamował u naszego chorego wydzielanie hormonu wzrostu aż do wartości prawidłowych, ale być może nie spowodował przywrócenia fizjologicznego rytmu jego wydzielania, dlatego stężenie IGF-1 i sKlotho nie spadły do wartości prawidłowych.

Opisywana przez innych autorów normalizacja stężenia sKlotho po zabiegu operacyjnym [4, 5, 10], wskazuje, że wiązała się ona najprawdopodobniej z doszczętnym usunięciem patologicznej tkanki gruczolaka i przywróceniem fizjologicznego rytmu dobowego wydzielania hormonu wzrostu przez komórki somatotropowe przysadki.

## Podsumowanie

1. Oznaczanie stężenia rozpuszczalnego białka sKlotho może być potencjalnie przydatne w ocenie skuteczności leczenia akromegalii analogiem somatostatyny, wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.
2. W przedstawionym przypadku obniżanie się stężenia GH w trakcie leczenia analogiem somatostatyny następowało stopniowo i powoli. Normalizacja poziomu GH nie powodowała równoczesnej normalizacji stężenia sKlotho.

3. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia IGF-1 i sKlotho przy prawidłowym poziomie GH u leczonego analogiem somatostatyny chorego z akromegalią może wskazywać na utrzymywanie się patologicznego rytmu wydzielania GH przez tkankę gruczolaka.

## Piśmiennictwo

1. Espinosa de los Monteros AL, Carrasco CA, Albarra'n AAR, Gadelha M i wsp. The role of primary pharmacological therapy of acromegaly. *Pituitary* 2014; 17 (supl.) 1: S4-S10. doi: 10.1007/s11102-013-0530-0
2. Krysiak R, Okopień B, Marek B. Współczesne poglądy na etiologię, patofizjologię i objawy kliniczne akromegalii. *Pol Merk Lek* 2012; XXXII/188, 123-128.
3. Schmid C, Neidert MC, Tschopp O i wsp. Growth hormone and Klotho. *J Endocrinol* 2013; 219: R37-57. doi: 10.1530/JOE-13-028.
4. Shahmoon S, Rubinfeld H, Wolf I i wsp. The aging suppressor klotho: a potential regulator of growth hormone secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E326-334. doi: 10.1152/ajpendo.00090.2014.
5. Sze L, Bernays RL, Zwimpfer C i wsp. Excessively high soluble Klotho in patients with acromegaly. *J Intern Med* 2012; 272: 93-97. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02542.x
6. Neidert MC, Sze L, Zwimpfer C i wsp. Soluble  $\alpha$ -klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 575-583. doi: 10.1530/EJE-12-1045.
7. Sze L, Neidert MC, Bernays RL i wsp. Gender dependence of serum soluble Klotho in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 869-873. doi: 10.1111/cen.12385.
8. Sze L, Schmid C. Effects of age, sex, and estrogen on serum phosphorus: role for growth hormone and klotho? *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 157-158. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.021
9. Dąbrowska AM, Tarach JS. Soluble Klotho protein as a novel serum biomarker in patients with acromegaly. *Arch Med Sci* 2014. doi: 10.5114/aoms.2014.45050
10. Varewijck AJ, van der Lely AJ, Neggers SJ i wsp. In active acromegaly, IGF1 bioactivity is related to soluble Klotho levels and quality of life. *Endocr Connect* 2014; 3: 85-92. doi: 10.1530/EC-14-0028.
11. Kohler S, Tschopp O, Sze L i wsp. Monitoring for potential residual disease activity by serum insulin-like growth factor 1 and soluble Klotho in patients with acromegaly after pituitary surgery: is there an impact of the genomic deletion of exon 3 in the growth hormone receptor (d3-GHR) gene on "safe" GH cut-off values? *Gen Comp Endocrinol* 2013; 188: 282-287. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.04.024.
12. Pedersen L, Pedersen SM, Brasen CL i wsp. Soluble serum Klotho levels in healthy subjects. Comparison of two different immunoassays. *Clin Biochem* 2013; 46: 1079-1083. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.046.



# Oporność na leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny pacjenta z aktywną akromegalią po nieradykalnym zabiegu operacyjnym — opis przypadku

Joanna Malicka, Maria Kurowska

Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## Streszczenie

Akromegalia, występująca z częstością około 70 przypadków/milion populacji, rozpoznawana jest średnio po 5-10 latach trwania. Następstwem opóźnionej diagnozy choroby, wynikającej z wolno postępujących zmian w wyglądzie pacjenta, jest rozwój szeregu powikłań prowadzących do pogorszenia jakości i skrócenia czasu przeżycia. Zasadniczym sposobem leczenia akromegalii jest zabieg operacyjny, którego skuteczność w przypadku mikrogruczolaków sięga 70-90%, natomiast w odniesieniu do częściej obserwowanych makrogruczolaków tylko 30-50%. Farmakoterapia długo działającymi analogami somatostatyny (oktreotyd LAR, lanreotyd Autogel) normalizuje zaburzenia hormonalne w 60-70% przypadków. Inne opcje terapeutyczne (agonista dopaminy, antagonist receptoru GH, radioterapia) również wykazują ograniczoną skuteczność lub nie są powszechnie dostępne. Dlatego też trwają badania nad nowymi sposobami leczenia, w tym pasyreotydem wykazującym większe powinowactwo do receptorów somatostatyny. Autorzy prezentują przypadek 35-letniego mężczyzny, z utrzymującą się aktywną akromegalią, po przebyciu nieradykalnym zabiegu usunięcia makrogruczolaka somatotropowego przysadki, powikłanym niedoczynnością przedniego płata przysadki. Pomimo słabego odczynu cytoplazmatycznego na obecność SSTR2A w badaniu pooperacyjnym gruczolaka, podjęto próbę leczenia pacjenta dostępnymi długodziałającymi analogami somatostatyny, co nie spowodowało jednak zadowalającej kontroli choroby. Pacjent został także zdyskwalifikowany od reoperacji pozostałości guza z propozycją ewentualnego zastosowania radioterapii. Wobec wyczerpania dostępnych metod terapeutycznych, dzięki uprzejmości innego ośrodka, podjęto próbę kwalifikacji chorego do leczenia pasyreotydem w ramach badania klinicznego.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 17-20)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; oktreotyd; lanreotyd; leczenie akromegalii

## Wstęp

Akromegalia występuje z częstością około 70 przypadków na milion mieszkańców, a rocznie rozpoznaje się ją u około 3-4 osób na milion, najczęściej w 4.-5. dekadzie życia. Powolny wzrost gruczolaka przysadki oraz wolno postępujące zmiany w wyglądzie są przyczyną opóźnionego średnio o 5-10 lat rozpoznania choroby, najczęściej w stadium, w którym średnica guza przekracza 10 mm [1, 2]. Groźne następstwa nierozpoznanej lub niedostatecznie leczonej akromegalii są przyczyną 2-krotnie zwiększonej — w porównaniu z populacją ogólną — śmiertelności chorych, których czas przeżycia jest o około 10 lat krótszy [2]. Dlatego też aktywne poszukiwanie i wczesna diagnoza akromegalii zwiększają szansę pacjentów na skuteczne leczenie, a co za tym idzie przywrócenie oczekiwanej długości życia i poprawy jego jakości.

Zasadniczym sposobem leczenia jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki, w miarę możliwości z dostępu przez zatokę klinową, przy zachowaniu prawidłowej czynności hormonalnej pozostałej

części gruczołu. W przypadku mikrogruczolaków leczenie neurochirurgiczne jest skuteczne w 70-90% przypadków, podczas gdy w odniesieniu do częściej obserwowanych makrogruczolaków tylko w 30-50% przypadków. Leczenie farmakologiczne analogami somatostatyny normalizuje wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insuline-like growth factor 1*) u 60-70% pacjentów oraz zmniejsza wielkość guza u 20-80% leczonych. Dołączenie w terapii agonisty dopaminy jest zazwyczaj mało skuteczne i musi być stosowane w dawkach większych niż w przypadku guzów prolaktynowych. Istnieje także możliwość farmakologicznego blokowania receptora dla GH przy zastosowaniu antagonisty receptora GH (pegwisomantu), co jednak nie prowadzi do regresji wielkości guza. Kolejną z dostępnych opcji terapeutycznych jest napromienianie, którego efekt występuje z opóźnieniem i które może być przyczyną powikłań neurologicznych [1-6]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem pasyreotydu, który ze względu na powinowactwo do większej liczby receptorów somatostatynowych i sil-



niejsze wiązanie z nimi w porównaniu z oktreotydem i lanreotydem stwarza opcję terapeutyczną dla pacjentów opornych na leczenie tradycyjnymi analogami somatostatyny [7, 8].

## Cel

Praca ma na celu prezentację trudności w leczeniu młodego mężczyzny z czynną akromegalią, po przebytym nieskutecznym leczeniu operacyjnym, opornego na terapię analogami somatostatyny (oktreotydem LAR i lanreotydem Autogel).

## Opis przypadku

Mężczyzna, lat 35, z rozpoznaniem akromegalii ustalonym w listopadzie 2013 roku przez lekarza neurologa, u którego około dwa lata wcześniej zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze, kamieć pęcherzyka żółciowego oraz nieprawidłową glikemię na czczo.

Typowe objawy choroby pod postacią powiększenia stóp, języka, pogrubienia rysów twarzy, rozejścia się zębów, pogrubienia i trudności w zginaniu palców rąk (konieczność przecięcia za ciasnej obrączki) i drętwienia dłoni, szybkiego męczenia się i duszności wysiłkowej, bólów głowy, wzmożonej potliwości, zaburzeń snu, zmiany barwy głosu oraz osłabienia potencji pacjent obserwował od około 2–3 lat (ryc. 1).

Bezpośrednią przyczyną diagnostyki obrazowej głowy, która ujawniła obecność makrogruczolaka przysadki mózgowej były silne bóle prawej połowy twarzy związane początkowo z torbielą zatoki szczękowej, które jednak nie ustąpiły po leczeniu zabiegowym torbieli. W przeprowadzonym badaniu CT, a następnie MRI głowy w listopadzie i grudniu 2013 roku uwidocznił „nieprawidłową masę tkankową położoną w siodle

tureckim i okolicy nadsiodłowej, która zajmowała znaczną część zatoki klinowej i w badaniu po podaniu kontrastu wykazywała wyraźne, niejednorodne wzmocnienie. Zmiana o wymiarach 35 × 35 × 30 mm. Obie zatoki jamiste i tętnice szyjne wewnętrzne w masie guza. Skrzyżowanie nerwów wzrokowych niewidoczne. Ku górze guz dochodził do komory III. Guz częściowo obejmował także tętnice przednie mózgu, bardziej lewą. Na sklepieniu przystrzałkowo, po stronie prawej niewielka torbiel pajęczynówki.”

W przedoperacyjnej diagnostyce hormonalnej oznaczono jedynie stężenie GH 14,00 ng/ml (N: 0–3) oraz TSH (prawidłowe). Pacjent nie otrzymywał analogu somatostatyny.

Około miesiąc po ustaleniu rozpoznania akromegalii, w grudniu 2013 roku chory przebył zabieg niedoszczętej, przezklinowej operacji inwazyjnego somatotropowego gruczolaka przysadki oraz reoperacji z powodu płynotoku po dwóch tygodniach. Od czasu zabiegu neurochirurgicznego otrzymywał hydrokortyzon w dawce 20 + 10 + 0 mg oraz leki hipotensyjne. W badaniu histopatologicznym wykazano: utkanie gruczolaka przysadki. Dodatkowo: GH(+), PRL(-), ACTH(-), TSH(-), FSH(-), LH(-), podjednostka alfa(-), MIB1 < 1%, receptory somatostatynowe SSTR2A(+) słaby odczyn cytoplazmatyczny.

W ocenie hormonalnej pooperacyjnej w styczniu 2014 roku stwierdzono utrzymywanie się podwyższonego stężenia GH 7,78 ng/ml oraz cechy wtórnej niedoczynności tarczycy i hipogonadyzmu hipogonadotropowego (tab. I) i skierowano chorego do Kliniki Endokrynologii.

Na podstawie obserwacji pacjenta i wykonanych badań hormonalnych w lutym 2014 roku potwierdzono utrzymywanie się czynnej akromegalii (podwyższony poziom GH i IGF-1, brak hamowania GH w OGTT)



Rycina 1. Ogólny wygląd pacjenta

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta

Parametr	Przed operacją	Po operacji styczeń 2014 r.	Luty 2014 r.	Sierpień 2014 r.	Listopad 2014 r.	Luty 2015 r.	Lipiec 2015 r.
<b>GH</b> [ng/ml] (N: 0,1–5,0)	14,0 (N: 0–3)	7,78 (N: 0–3)	5,7				
<b>GH w OGTT</b> 0–60–120`			6,2–4,5–6,9				
<b>IGF-1</b> [ng/ml] (N: 103–221)			772,5	726,4	793,5	718,2	738,2
<b>TSH</b> [mj.m./l] (N: 0,55–4,78)		0,257	0,321				
<b>FT3</b> [pg/ml] (N: 2,3–4,2)		1,13	1,7	2,6		2,2	2,2
<b>FT4</b> [ng/dl] (N: 0,89–1,76)		0,43	0,58	1,13		0,69	0,77
<b>ACTH</b> [pg/ml] (N: 7,2–63,6)			16,94				
<b>Kortyzol</b> [μg/dl] (N: rano 4,3–22,4)			8:00 = 2,8 22:00 = 1,2				
<b>FSH</b> [mj.m./ml] (N: 1,4–18,1)		0,28	< 0,3				
<b>LH</b> [mj.m./ml] (N: 1,5–9,3)		0,1	< 0,1				
<b>TTE</b> [ng/dl] (N: 241–827)			18,65	142,13		384,56	267,26
<b>PRL</b> [ng/ml] (N: 2,1–17,7)		1,25					

oraz wtórną niedoczynność kory nadnerczy, tarczycy i hipogonadyzm hipogonadotropowy (tab. I).

Ponadto rozpoznano: nieprawidłową tolerancję glukozy, nadciśnienie tętnicze, otyłość pierwszego stopnia (BMI 34,87 kg/m<sup>2</sup>), hiperlipidemię mieszaną, steatomastię; deficyt witaminy D<sub>3</sub>, kamicę pęcherzyka żółciowego, przepuklinę pępkową, torbiel pączyńcówki na sklepieniu mózgu, stan po operacji prawej zatoki szczękowej.

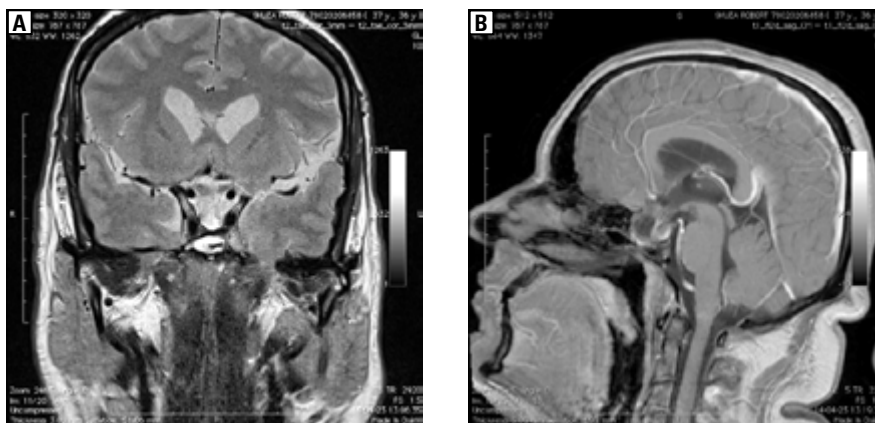
Kontynuowano leczenie hydrokortyzonem oraz rozpoczęto substytucję tyroksyną i testosteronem w stopniowo zwiększanych dawkach. Z powodu chorób współistniejących stosowano także leki hipotensyjne, statynę i witaminę D<sub>3</sub>. W związku z przetrwałą po zabiegu aktywną akromegalią, pomimo słabego odczynu na obecność receptorów somatostatyny SSTR2A w badaniu immunohistochemicznym gruczolaka przysadki, podjęto próbę zastosowania terapii długo działającym analogiem somatostatyny oktreotydem LAR w dawce 20 mg domięśniowo co cztery tygodnie, którą następnie z powodu utrzymywania się wysokiego stężenia IGF-1 zwiększono do 30 mg.

Kontrolne pooperacyjne badanie MRI w dniu 23.04.2014 roku wykazało w okolicy siodłowo-nadsiodłowej po stronie prawej ognisko tkankowe o wymiarach około 31 × 24 × 10 mm odpowiadające pozostałości guza. Zmiana naciekała prawą zatokę jamistą, skrzyżowanie nerwów wzrokowych zaciągnięte ku dołowi (ryc. 2. A, B). Po konsultacji neurochirurgicznej, z uwagi

na lokalizację guza, brak zaburzeń widzenia, ryzyko powikłań neurologicznych, przy śladowej szansie na osiągnięcie remisji hormonalnej, chorego zdyskwalifikowano od reoperacji i zaproponowano kontynuację leczenia farmakologicznego i ewentualnie rozważenie radioterapii. W MRI z dnia 17.04.2015 roku obraz gruczolaka przysadki stabilny.

Stosowane leczenie substytucyjne spowodowało ustąpienie objawów niedoczynności kory nadnerczy i gonad oraz zmniejszenie się stopnia wtórnej niedoczynności tarczycy, jak też stopniową poprawę samopoczucia chorego. Nie uzyskano jednak kontroli przebiegu akromegalii. Z uwagi na brak spadku poziomu IGF-1 po zastosowaniu oktreotydu LAR zarówno w dawce 20 mg, jak i 30 mg nie podjęto próby kolejnej eskalacji dawki do 40 mg, co może być opcją terapeutyczną u części źle kontrolowanych biochemicznie i/lub objawowo pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg. Spróbowano zamiany analogu somatostatyny w grudniu 2014 roku na lanreotyd Autogel 120 mg podawany podskórnie co cztery tygodnie, co jednak do tej pory także nie doprowadziło do spadku stężenia IGF-1 (tab. I). Planowane jest dołączenie agonisty dopaminy.

Obecnie pacjent pozostaje pod stałą opieką poradni endokrynologicznej. Wobec braku możliwości zastosowania antagonisty receptora GH — pegwisomantu, dzięki uprzejmości innego ośrodka, podjęliśmy wspólnie próby kwalifikacji chorego do leczenia pasyreotydem w ramach badania klinicznego.



Rycina 2. A, B. Obraz MRI makrogruczolaka przysadki po zabiegu operacyjnym

## Wnioski

Oporność na leczenie farmakologiczne dostępnymi długo działającymi analogami somatostatyny (oktretyd LAR, lanretyd Autogel) chorego po przebytej nieradykalnej operacji somatotropowego gruczolaka przysadki potwierdza konieczność poszukiwania nowych preparatów o szerszym spektrum działania. Słaby odczyn na obecność receptorów SSTR2 w badaniu immunohistochemicznym wskazywał na prawdopodobną oporność gruczolaka na leczenie oktretydem i lanretydem, dla których ten receptor i w mniejszym stopniu SSTR5 są punktami uchwytu działania. Wielokrotnie większe powinowactwo pasireotydu do pozostałych receptorów somatostatyny: SSTR1, SSTR2, SSTR3 i SSTR5 (których obecność — poza SSTR2 — w prezentowanym przypadku nie była oceniana) daje nadzieję na lepszy efekt leczenia, co dowodziły przypadki innych pacjentów, na przykład w badaniu klinicznym PAOLA [9].

## Piśmiennictwo

1. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W i wsp. Acromegaly — a novel view of the patient. Polish proposal of diagnostics and therapeutic procedure in the light of recent reports. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 326–331, doi: 10.5603/EP.2014.0045.
2. Bolanowski M, Kałużny M, Jawiarczyk A. Akromegalia — możliwe trudności diagnostyczne w praktyce lekarza rodzinnego. *Fam Med Prim Care Rev* 2010; 12: 317–319.
3. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła B i wsp. Consensus statement of the Polish Society for Endocrinology: Presurgical somatostatin analogs therapy in acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 59–62.
4. Jawiarczyk A, Kałużny M, Bolanowski M i wsp. Additional metabolic effects of adding GH receptor antagonist to long-acting somatostatin analog in patients with active acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 571–576.
5. Melmed S, Colao A, Barkan A i wsp. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509–1517.
6. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R31–R41.
7. Öberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R551–R566.
8. Maffezzoni E, Formenti AM, Mazziotti G i wsp. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1631–42. doi: 10.1080/14656566.2016.1199687.
9. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T i wsp. Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 875–884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.



# Problemy terapeutyczne u chorej z akromegalią w przebiegu zespołu MEN 1 — opis przypadku

Joanna Malicka, Maria Kurowska

Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## Streszczenie

Akromegalia w przebiegu somatotropowego gruczolaka przysadki rozpoznawana jest z częstością około 70 przypadków/milion osób. Tylko w ok. 5% przypadków może występować rodzinnie, jako składowa zespołu MEN 1, MEN 4, zespołu Carneya lub w postaci izolowanego rodzinnego somatotropinoma. Autorzy prezentują przypadek 65-letniej pacjentki, u której akromegalia była pierwszym spośród licznych objawów zespołu MEN 1. Omawiają trudności diagnostyczne oraz terapeutyczne wynikające zarówno z licznych patologii (w tym pierwotnej nadczynności przytarczyc, guza okolicy głowy trzustki o niezdiagnozowanym charakterze, zmiany ogniskowej lewego nadnercza o fenotypie gruczolaka), jak też braku zgody pacjentki na propozycje interwencji zabiegowej. Chora pozostaje w stałej obserwacji otrzymując wielokierunkowe leczenie farmakologiczne.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 21–25)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; MEN 1; somatotropinoma

## Wstęp

Gruczolaki przysadki występują w populacji z częstością 77,6/100 000 [1]. Wśród nich gruczolaki wywodzące się z komórek somatotropowych i wydzielające hormon wzrostu rozpoznaje się u około 70 osób na milion [2]. Około 5% *somatotropinoma* występuje rodzinnie, jako składowa zespołu MEN 1, MEN 4, zespołu Carneya lub w postaci izolowanych rodzinnych gruczolaków przysadki niezwiązanych z powyższymi zespołami — FIPA [3–5].

Obraz kliniczny i podłoże genetyczne MEN 1 opisano w piśmiennictwie bardzo dobrze. Zespół ten dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, a jego najczęstszymi składowymi są: pierwotna nadczynność przytarczyc (95%), guzy neuroendokrynne trzustki (60%) i gruczolaki przysadki (42%). Wśród gruczolaków przysadki 9% stanowią guzy somatotropinowe powodujące akromegalię, które rozpoznawane są najczęściej w wieku 30–50 lat [6].

Celem pracy była prezentacja trudności diagnostycznych i terapeutycznych 65-letniej pacjentki, u której akromegalia była pierwszym spośród licznych objawów zespołu MEN 1.

## Opis przypadku

Akromegalię w przebiegu makrogruczolaka przysadki o wielkości 13 × 16 mm rozpoznano we wrześniu 2009

roku w 60. roku życia pacjentki. Typowe objawy choroby: powiększenie twarzoczaszki, dłoni, stóp, języka, bardzo nasilona potliwość, zmiana barwy głosu, bóle głowy, bez zaburzeń widzenia, rozwijały się od co najmniej 10 lat wcześniej (ryc. 1. A–B).

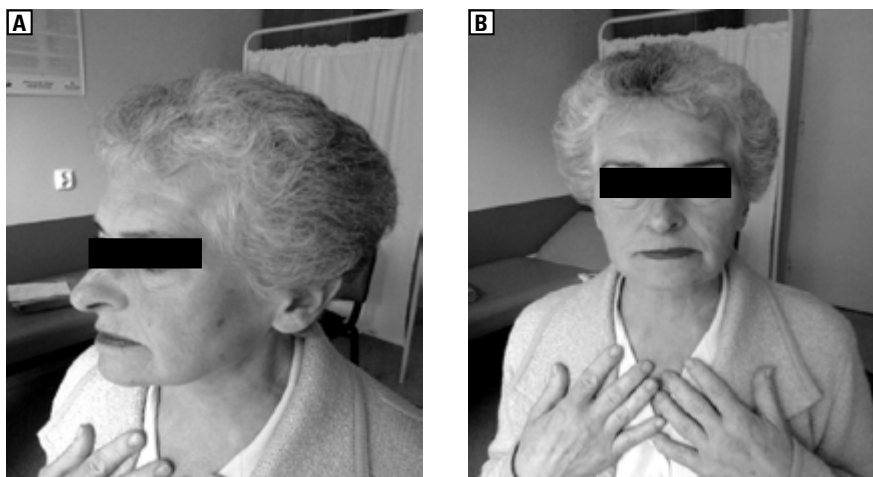
W chwili diagnozy potwierdzono wysokie stężenie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insuline-like growth factor 1*) oraz brak hamowania GH w doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) (tab. I), bez zaburzeń pozostałych funkcji przysadki ani ubytków w polu widzenia. Ponadto stwierdzano nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową glikemię na czczo, zaawansowane zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze układu kostno-stawowego oraz wole wieloguzkowe w stadium eutyreozy.

Kilka lat wcześniej chora przeżyła zabieg usunięcia macicy z przydatkami z powodu mięśniaków i torbieli jajnika oraz guzka skóry (*fibroma durum cutis*).

Wobec braku zgody pacjentki na zabieg operacyjny rozpoczęto we wrześniu 2009 roku leczenie oktreotydem LAR domięśniowo co cztery tygodnie w początkowej dawce 20 mg, którą następnie zwiększono do 30 mg w styczniu 2010 roku.

Uzyskano stopniową poprawę samopoczucia, zmniejszenie potliwości, bólów głowy i stawów, poprawę wydolności wysiłkowej („zmniejszenie zadyszki”) oraz spadek stężenia GH i IGF-1, bez osiągnięcia kry-





Rycina 1. A–B. Ogólny wygląd pacjentki

terium pełnej kontroli choroby. W kontrolnym badaniu MRI w maju 2010 roku opisano regresję wielkości gruczolaka przysadki do  $13 \times 8$  mm (tab. I, ryc. 2, 3).

Z uwagi na podwyższone stężenie antygenu Ca 19–9 chorą skierowano do diagnostyki gastrologicznej. Początkowo w listopadzie 2009 roku w kolonoskopii uwidoczniiono żylaki odbytu w stopniu pierwszym oraz dwa płaskie polipy esicy (*polypus hyperplasticus*), a w esofagogastroduodenoskopii zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy (*duodenitis chr. gradus minoris et gastritis chr. gradus minoris activa*).

W sierpniu 2010 roku w tomografii komputerowej (CT) jamy brzusznej uwidoczniiono gruczolak lewego nadnercza o wymiarach  $18 \times 12$  mm (ryc. 4) oraz — zlokalizowany zaotrzewnowo w okolicy trzustki, do przodu od aorty brzusznej — niejednorodny lito-torbielowaty guz o wielkości  $36 \times 26 \times 54$  mm, łączący się z wyrostkiem haczykowatym trzustki. Zrodziło to podejrzenie gruczolakoraka torbielowatego trzustki lub wariantu anatomicznego pod postacią dodatkowego miąższu łączącego się z trzonem. W rozpoznaniu różnicowym uwzględniano też guz neuroendokryny (ryc. 5). Uwidoczniiono także obszerny, kątowno zagięty pęcherzyk żółciowy z obecnością drobnych, uwapnionych złożeń. W kontrolnym CT w listopadzie 2010 roku i lutym 2012 roku uwidoczniiono stabilny obraz zmian oraz dodatkowo koksartozę lewostronną i obecność zmineralizowanego złogu  $14 \times 12$  mm w kielichu dolnym lewej nerki.

Wobec trudności z ustaleniem charakteru zmiany patologicznej okolicy trzustki rozszerzano diagnostykę i w listopadzie 2010 roku wykonano endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*). W badaniu stwierdzono prawidłowy przewód trzustkowy z dodatkowym przewodem Santoriniego — *pancreas divisum*.

Następnie w grudniu 2010 roku przeprowadzono badanie scyntygrafii receptorów somatostatyny, uwiadczniając zwiększone gromadzenie znacznika jedynie w obrębie przysadki mózgowej.

W marcu 2011 roku pacjentka była hospitalizowana w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego. Wykonano USG endoskopową trzustki (w okolicy głowy trzustki lito-torbielowaty guz wielkości 5–6 cm z zatartą granicą z zewnętrzną powierzchnią ściany dwunastnicy oraz żyłą wrotną). Z uwagi na lokalizację zmiana nie kwalifikowała się do biopsji cienkoigłowej, pacjentka nie wyraziła zgody na laparotomię.

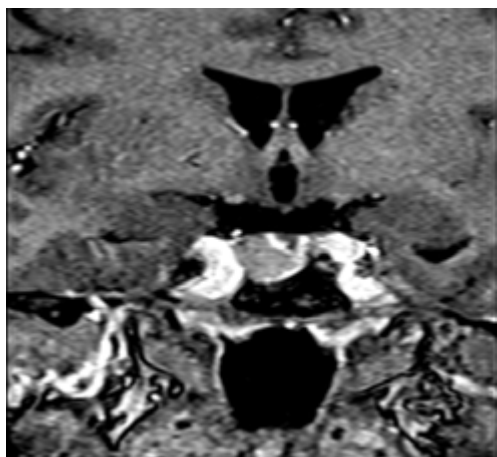
W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*)  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE przeprowadzonym w maju 2013 roku uwidoczniiono w przestrzeni zaotrzewnowej policykliczną torbielowatą zmianę sięgającą od poziomu L3 do trzonu trzustki z ogniskiem o zwiększonej ekspresji receptorowej (podejrzenie guza z komórek śluzowotwórczych). Po konsultacji chirurgicznej i onkologicznej, wobec niejasnego charakteru guza i utrzymywania się podwyższonego stężenia antygenu Ca 19–9, pacjentce ponownie zaproponowano laparotomię z pobraniem wycinków guza, na co i tym razem nie wyraziła zgody.

W październiku 2010 roku stwierdzono laboratoryjne i kliniczne wykładniki pierwotnej nadczynności przytarczyc (kamica moczowa i pęcherzyka żółciowego, zapalenie śluzówki żołądka, nadciśnienie tętnicze), a w scyntygrafii przytarczyc MIBI zobrazowano gruczolak prawej dolnej przytarczycy. Pacjentka nie wyraziła zgody na zabieg operacyjny usunięcia gruczolaka przytarczycy. W związku z tym pozostaje w stałej obserwacji, poza zaleceniem picia dużej ilości płynów otrzymuje alendronian sodu ( $70$  mg  $1 \times$  w tyg.) oraz



Tabela I.

Parametr	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.
<b>GH</b> [ng/ml] N: 0,1–5,0	54,4	1,9	2,1	3,7		0,8	
<b>GH w OGTT</b> 0–60–120`	42,8–47,6–?	3,7–2,9–2,7					
<b>IGF-1</b> [ng/ml] N: 74,8–212,4	1292,0	462	307	546	342,3	357,1	269,5
<b>Głukoza</b> na czczo w OGTT 0–60–120` [mg/dl]	122–180–70	120 112–256–106	115		102		99 108–211
<b>ACTH</b> [pg/ml] N: 4,7–48,8	13,6	15,79	6,54	4,63			
<b>Kortyzol</b> sur. [ $\mu$ g/dl] N: 4,3–22,4 Po 1 mg DEX	8:00 = 27,7 22:00 = 3,8 2,1	8:00 = 21,5 22:00 = 5,6	8:00 = 13,4 18:00 = 4,5	8:00 = 10,5	8:00 = 22,6		
<b>Kortyzol w DZM</b> [ $\mu$ g/dobę] N: 55,5–286,0	372	182,4	180				
<b>FSH</b> [mj.m./ml] N: 23,0–116,3	45,43	48,65					
<b>LH</b> [mj.m./ml] N: 15,9–54,0	20	19					
<b>E2</b> [pg/ml] N: 0–44,5	16	14					
<b>PRL</b> [ng/ml] N: 1,8–20,3	11,8	7,4	6,5	7,4			
<b>TSH</b> [ $\mu$ j./l] N: 0,350–5,500	0,80	0,437		1,02			
<b>ft4</b> [ng/dl] N: 0,89–1,76	1,22	1,16			1,13		
<b>Ca 19–9</b> [j./ml] N: 0–37,0	65,0	55,26	63,13	76,0	70,8		
<b>Ca</b> [mg/dl] N: 8,7–10,4		11,0	10,9	11,4	12,6	11,5	11,4
<b>Ca++</b> [mg/dl] N: 1,15–1,29		1,38					
<b>P</b> [mg/dl] N: 2,4–5,1		3,6; 3,1	3,7; 3,6		3,1	3,3	
<b>PTH</b> [pg/ml] N: 14–72		110	126	208	162	211	
<b>MRI przysadki</b>	Powiększona przysadka 20 × 20 × 14 mm z obecnością makrogruczolaka 13 × 16 mm centralnie i po stronie prawej	W obrębie siodła tureckiego po stronie prawej, w bezpośrednim sąsiedztwie prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej widoczny makrogruczolak 13 × 8 mm, powodujący destrukcję struktur kostnych siodła i penetrujący w obręb światła zatoki klinowej	Obraz stacjonarny	Obraz stacjonarny		Obraz stacjonarny	
<b>Oktreotyd LAR</b>	Wrzesień 2009 r. 20 mg co 4 tygodnie	Styczeń 2010 r. 30 mg co 4 tygodnie				Kwiecień 2014 r. 40 mg co 4 tygodnie	



Rycina 2. Obraz MRI makrogruczolaka przysadki



Rycina 3. Obraz MRI makrogruczolaka przysadki



Rycina 4. Gruczolak lewego nadnercza w CT

z powodu niedoboru witaminy D<sub>3</sub> (25(OH)D = 11,2 ng/ml) suplementację witaminą D<sub>3</sub> 1000–2000 j./dobę.

W kontrolnych badaniach w lutym 2012 roku, z uwagi na obniżone wydzielanie ACTH i kortyzolu (tab. I), oraz ogólne pogorszenie samopoczucia i osłabienie, wysunięto podejrzenie częściowej kortykotropowej niedoczynności przysadki i zalecono pacjentce dodatkowo przyjmowanie hydrokortyzonu w dawce 10 mg rano.

W kwietniu 2014 roku, ze względu na brak skutecznej kontroli akromegalii (tab. I), zwiększono dawkę



Rycina 5. Guz okolicy trzustki w CT

oktreotydu LAR do 40 mg co cztery tygodnie; leczenie w tej postaci kontynuowane jest do dnia dzisiejszego.

W czerwcu 2014 roku, w związku z bólowym ograniczeniem możliwości chodzenia z powodu koksartrozy, pacjentka poddała się zabiegowi całkowitej protezoplastyki lewego biodra, po którym wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia z niewyjaśnionej przyczyny. Przeprowadzona diagnostyka kardiologiczna nie wykazała istotnych odchyleń od normy.

W grudniu 2014 roku na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę wtórną i zalecono leczenie metforminą w dawce stopniowo zwiększanej do 1500 mg/dobę. Z powodu złej tolerancji chora przerwała leczenie farmakologiczne i stosuje tylko dietę z ograniczeniem cukrów prostych.

Do chwili obecnej pacjentka nie wyraża zgody na proponowane leczenie operacyjne żadnej z patologii (gruczolak przysadki, gruczolak przytarczycy, guz okolicy trzustki), w związku z tym pozostaje pod obserwacją i otrzymuje leczenie farmakologiczne (oktreotydu LAR 40 mg co cztery tygodnie, ramipryl 10 mg, amlodypina 5 mg, bisoprolol 5 mg, omeprazol 20 mg, witamina D<sub>3</sub> 1000 j., alendronian sodu 70 mg/tydzień, hydrokortyzon 10 mg). Utrzymuje się podwyższony poziom IGF-1 (269 µg/l), w obrazie MRI stabilny obraz gruczolaka przysadki o średnicy około 13 × 9 mm (tab. I).

## Wnioski

Pacjentka prezentuje typowe kliniczne objawy MEN 1 z rzadko występującym w tym zespole typem gruczolaka przysadki. Co więcej, akromegalia była pierwszą manifestacją zespołu. W celu potwierdzenia rozpoznania rozważane jest przeprowadzenie badania genetycznego.

W związku z towarzyszącymi akromegalii licznymi schorzeniami dodatkowymi chora wymagała skomplikowanej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej, która jednak nie pozwoliła do końca wyjaśnić natury wszystkich patologii i pozostawiła „niepokój onkologiczny”, zwłaszcza w przypadku guza okolicy trzustki. Z powo-

du odmowy leczenia radykalnego pacjentka wymaga dalszej systematycznej kontroli w wielu poradniach specjalistycznych oraz powtarzania skomplikowanych procedur diagnostycznych.

## Rozpoznanie

MEN 1: makrogruczolak przysadki mózgowej przebiegający z objawami akromegalii w trakcie leczenia długo działającym analogiem somatostatyny (oktreotyd LAR). Podejrzanie niedoczynności kortykotropowej przysadki. Pierwotna nadczynność przytarczyc, najprawdopodobniej w przebiegu gruczolaka prawej dolnej przytarczycy. Gruczolak lewego nadnercza bez klinicznie jawnej aktywności hormonalnej. Anomalia rozwojowa trzustki. Zmiana ogniskowa w okolicy trzustki o niepewnym charakterze w obserwacji. Wole wieloguzkowe w stanie eutyreozy w obserwacji. Cukrzyca wtórna. Nadciśnienie tętnicze wtórne. Kamica pęcherzyka żółciowego. Kamica moczowa lewej nerki.

Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa i lewego stawu biodrowego. Stan po protezoplastyce lewego stawu biodrowego powikłanej nagłym zatrzymaniem krążenia z niewyjaśnionej przyczyny. Choroba refluksowa przełyku i zapalenie śluzówki żołądka i dwunastnicy w wywiadzie. Stan po usunięciu polipów esicy. Stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu mięśniaków i torbieli jajnika w 2002 roku. Stan po usunięciu guzka skóry (*fibroma durum curtis*) w 2000 roku.

## Piśmiennictwo

1. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 377–382.
2. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29–41.
3. Gadelha MR, Kineman RD, Frohman LA. Familial somatotropinomas: clinical and genetic aspects. *Endocrinologist* 1999; 9: 277–285.
4. Beckers A, Daly AE. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 371–382.
5. Vasilev V, Daly A, Naves L, et al. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 (supl. 1): 37–41.
6. Verges B, Boureille F, Goudet P i wsp. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 457–465.



# Akromegalia oporna na leczenie analogami somatostatyny pierwszej generacji u chorej z olbrzymim lakto-somatotropowym gruczolakiem przysadki — opis przypadku

Ewa Obel, Maria Kurowska, Jerzy S. Tarach

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

## Streszczenie

**Wstęp.** Guzy przysadki o wymiarach przekraczających 40 mm, określane mianem olbrzymich (*giant adenoma*) występują u około 5% chorych z akromegalią. Około 25–30% gruczolaków somatotropowych przysadki wydziela równocześnie prolaktynę.

**Opis przypadku:** Kobieta lat 43, z rozpoznaniem akromegalii ustalonym przed 9 laty (w 34. rż.). Powolny rozwój cech somatycznych akromegalii obserwowana przez 12 lat przed rozpoznaniem. Diagnostykę potwierdzono na podstawie wysokiego stężenia GH (100,6, norma do 5,0) ng/ml i IGF-1 (1329,3 µg/l [norma do 283,9]), wzrost stężenia GH w OGTT (w 120' testu — 89,0 ng/ml) i obecność w MRI makrogruczolaka przysadki o wymiarach: 5,5 × 3,2 × 3,7 cm. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym histochemicznym potwierdzono rozpoznanie gruczolaka przysadki. W badaniu immunohistochemicznym odczyn silnie dodatni dla prolaktyny i silnie dodatni rozlany dla hormonu wzrostu (mieszany gruczolak przysadki). Po leczeniu operacyjnym, w związku z utrzymywaniem się wysokich stężeń GH i IGF-1 prowadzono leczenie oktreotydem LAR i dodano agonistę dopaminy. Z powodu braku zadowalającego efektu oktreotydu LAR, zastąpiono go lanreotydem, który kontynuowano przez okres 3 lat, nie uzyskując istotnej redukcji stężeń GH i IGF-1, a pod koniec leczenia wręcz ich wzrost. Rozważano ponowny zabieg operacyjny lub radioterapię, z których zrezygnowano z uwagi na rozmiary pozostałości guza i jego głównie pozasiodłową lokalizację. W kontrolnym badaniach obrazowych wielkość guza stacjonarna. Powrócono do leczenia oktreotydem LAR, zwiększając jego dawkę do 40 mg co 28 dni. Żaden ze stosowanych preparatów somatostatyny nie doprowadził u chorej do normalizacji stężeń IGF-1 i GH. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia pasyreotydem w ramach badania klinicznego. (Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 26–30)

**Słowa kluczowe:** akromegalia, analogi somatostatyny, gruczolak przysadki

## Wstęp

Akromegalia u większości chorych jest skutkiem nadprodukcji hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) przez gruczolaka przysadki. Około 75% tych guzów jest makrogruczolakami, o maksymalnych wymiarach między 10 a 30 mm. Gruczolaki przysadki o wymiarach przekraczających 40 mm, określane mianem olbrzymich (*giant, large adenoma*) są stwierdzane u około 5% chorych z akromegalią [1, 2]. Występują one częściej u osób młodych (między 20. a 30. rż.) i zazwyczaj są zmianami łagodnymi, nie różniącymi się istotnie cechami histologicznymi od mniejszych guzów. Olbrzymie gruczolaki przysadki charakteryzuje ekspansja nad- i okołosiodłowa, naciekają one i uciskają sąsiadujące struktury i są trudne do całkowitego chirurgicznego usunięcia [1, 2].

Około 25–30% gruczolaków somatotropowych przysadki wydziela równocześnie prolaktynę. W większości przypadków są to guzy zbudowane z dwu od-

dzielnych rodzajów komórek (laktotropowych i somatotropowych) [2, 3], które pochodzą od jednej komórki progenitorowej w przednim płacie przysadki, kontrolowanej przez czynnik transkrypcyjny Pit1. U chorych tych akromegalia rozpoznawana jest zazwyczaj jako pierwsza i często w momencie jej diagnozy chorzy nie mają klinicznych objawów hiperprolaktynemii [4], ale w literaturze opisano także liczne przypadki chorych, u których objawy akromegalii pojawiły się po kilku do 10–20 lat od rozpoznania prolaktynoma [4].

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu farmakologicznym aktywnej akromegalii są długodziałające analogi somatostatyny [5, 6]. Normalizację wydzielania GH i IGF-1 uzyskuje się za ich pomocą u 50–60% chorych [6, 7]. Skuteczność leczenia zależy od obecności i gęstości receptorów dla somatostatyny na komórkach guza. Na komórkach gruczolaka somatotropowego SSTR 2 stwierdza się u około 95%, a SSTR 5 u około 85% chorych. Gruczolaki współdzielące GH i PRL charakteryzuje zwiększona ekspresja SSTR 5 [7].



Dr n. med. Ewa Obel, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny Lublin, e-mail: obel.ewa@wp.pl

Tabela I. Porównanie zachowania się stężeń GH i IGF-1 w trakcie leczenia analogami somatostatyny pierwszej generacji u naszej chorej

Zastosowane leczenie	Oktretyd LAR (2007 r.)			Lanretyd Autogel 120 mg co 28 dni				Oktretyd LAR	
	Adenomektomia (2008 r.) Oktretyd LAR (2008 r., 2009 r.)			2010	2011	2012	2013	2014	2015
Lata	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
GH [ng/ml] (0,1–5,0)	100,6 ng/ml 193 ng/ml	36,1 ng/ml	56,0 ng/ml	57,0 ng/ml	60,7 ng/ml	54,1 ng/ml	63,6 ng/ml	21,4 ng/ml	16,6 ng/ml
IGF-1	907,9 1329 μg/l (N: 109–283,9)	584,3 μg/l (N: 109–283,9) 773 μg/l (N: 109–283,9)	874,0 μg/l (N: 109–283,9)	1040 μg/l 880 μg/l (N: 109–283,9)	1348 μg/l 1288 μg/l (N: 109–283,9)	1347 ng/ml (N: 106–284)	1158 ng/ml (N: 95–251)	852 914 ng/ml (N: 95–251)	1295 ng/ml (N: 95–251)

N — norma

Skuteczność leczenia zależy także od rozmiarów guza i może się zwiększyć po operacyjnej redukcji jego masy, a także od cech komórek guza ocenianych w mikroskopie elektronowym. Gruczolaki skąpo ziarniste wykazują gorszą odpowiedź na leczenie analogiem somatostatyny [8, 9]. U chorych, którzy nie uzyskują dostatecznej odpowiedzi w leczeniu analogami somatostatyny zaleca się dodanie do analogu agonisty dopaminy (kabergolina) lub antagonisty receptora GH (pegwisomant) [5]. W ostatnich latach u chorych z gruczolakiem somatotropowym opornym na leczenie analogami pierwszej generacji coraz częściej podkreśla się skuteczność pasyreotydu [10, 11].

## Opis przypadku

Pacjentka lat 43 z mieszanym mega-gruczolakiem przysadki (GH + PRL) z obrazem klinicznym aktywnej akromegalii w trakcie leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny (oktretyd LAR 40 mg co 28 dni) oraz agonistą dopaminy (bromokryptyna 6 tabl./dobę).

Pierwszym objawem guza przysadki był u pacjentki wtórny brak miesiączki, który wystąpił po pierwszym porodzie.

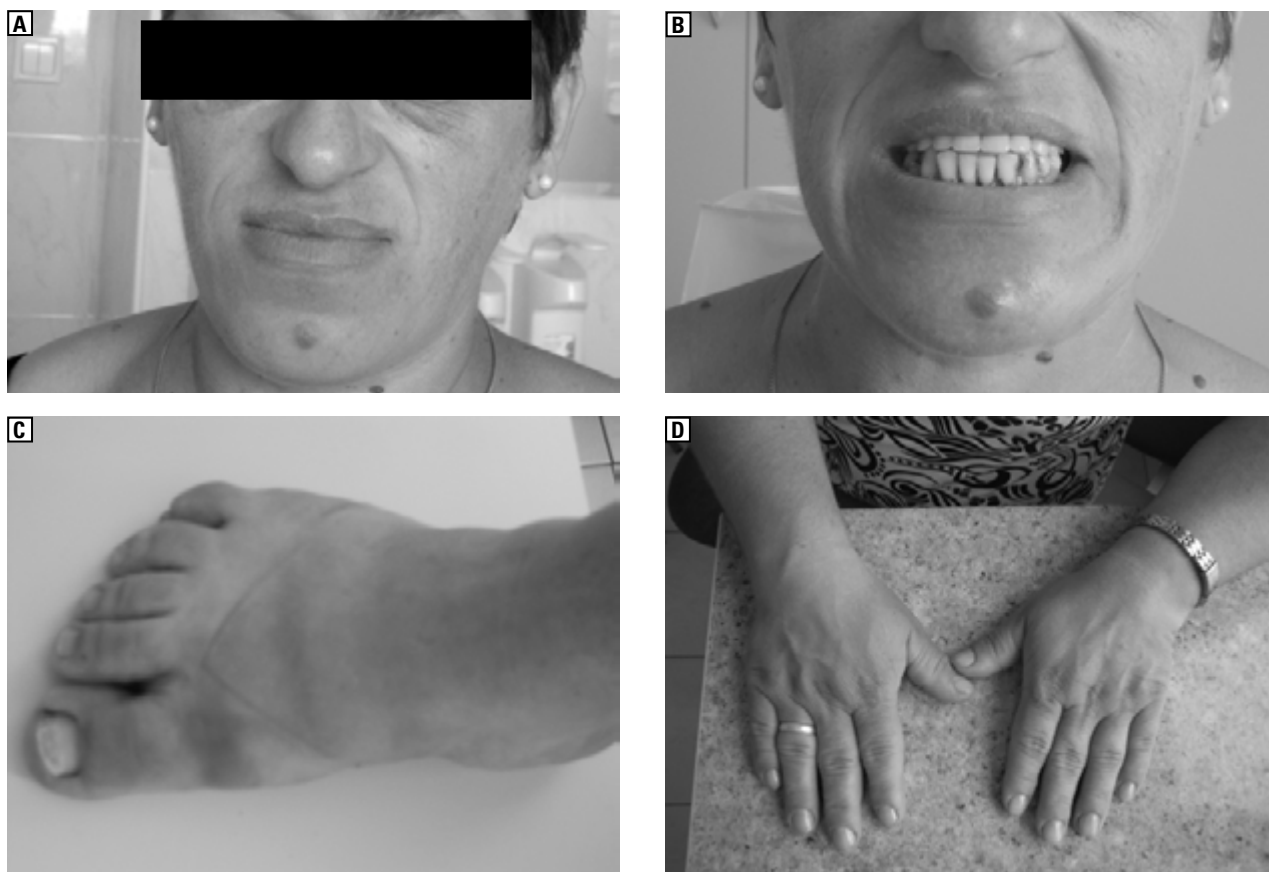
Pierwsze objawy akromegalii chora zaobserwowała przed 21 laty (w wieku 22 lat). Była to zmiana rysów twarzy pod postacią pogrubienia fałdów nosowo-policzkowych, stopniowego powiększenia się nosa, żuchwy, wydłużenie pionowego wymiaru twarzy, przerostu języka oraz powiększenie dłoni i stóp (ryc. 1). Ponadto pacjentka skarżyła się na bóle głowy oraz zlewne poty. Rozpoznanie akromegalii ustalono w marcu 2007 roku na podstawie podwyższonego podstawowego stężenia GH (100,6 ng/ml, przy normie 0,1–5,0 ng/ml) oraz IGF-1 (1329,3 μg/l [norma 109–283,9]), ponadto w teście hamowania wydzielania GH w OGTT (0' —

84 ng/ml, brak hamowania w 120' testu — 89 ng/ml, przy hamowaniu do 0,4 ng/ml u osób zdrowych). W MRI głowy stwierdzono również obecność makrogruczolaka przysadki o wymiarach 5,5 × 3,2 × 3,7 cm podpierającego skrzyżowanie nerwów wzrokowych (ryc. 2A). W badaniu pola widzenia nie stwierdzono zaburzeń. Stężenia pozostałych hormonów tropowych przysadki były prawidłowe.

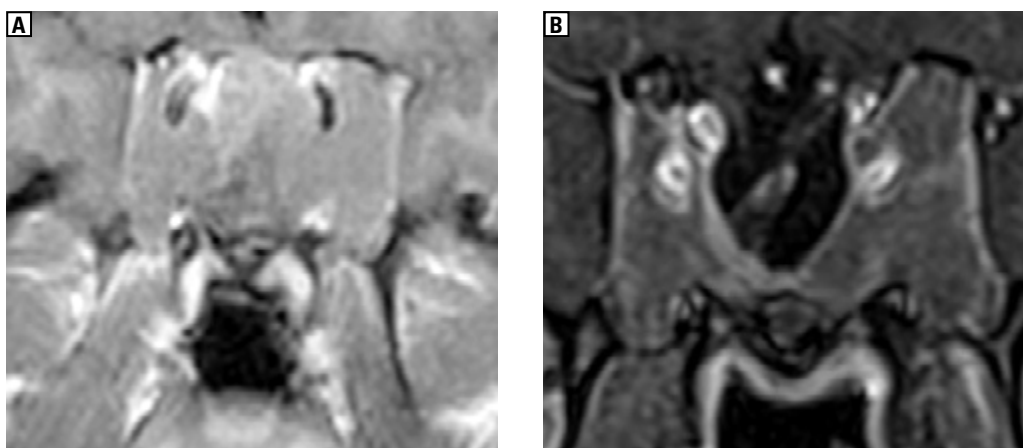
Ze względu na lokalizację guza i jego penetrację do zatok jamistych oraz przestrzeni nadsiodłowej uniemożliwiające leczenie operacyjne, zastosowano początkowo 4 dawki 20 mg oktreotydu LAR domięśniowo, a następnie 9 iniekcji po 30 mg co 28 dni. Po 13 miesiącach terapii oktretydem chora przebyła niedoszczętną przezklinową adenomektomię (21.04.2008 r.) w Klinice Neurochirurgii w Lublinie. W pooperacyjnym badaniu immunohistochemicznym stwierdzono gruczolaka przysadki: chromogranina A — silny rozlany, prolaktyna — silny dodatni, hormon wzrostu — silny dodatni rozlany (mieszany gruczolak przysadki).

W ocenie pooperacyjnej brak normalizacji stężeń hormonu wzrostu [36,1 ng/ml (0,1–5,0)] i IGF-1 584,3 μg/l (norma 109–283,9). W związku z tym kontynuowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny (oktretyd LAR 30 mg co 28 dni) oraz ze względu na mieszany charakter guza również agonistą dopaminy. Z uwagi na niezadowalające efekty leczenia rozważano ponowny zabieg operacyjny lub radioterapię, z których zrezygnowano z uwagi na rozmiary guza i głównie pozasiodłową lokalizację masy guza. Chora konsultowana w ośrodku referencyjnym w Klinice Neurochirurgii WIM w Warszawie. Zdyskwalifikowana od zabiegu operacyjnego ze względu na niekorzystną, pozasiodłową lokalizację guza (ryc. 2B).

W kontrolnych badaniach obrazowych wielkość guza stacjonarna. W ostatnim MRI (13.11.2014 r.):



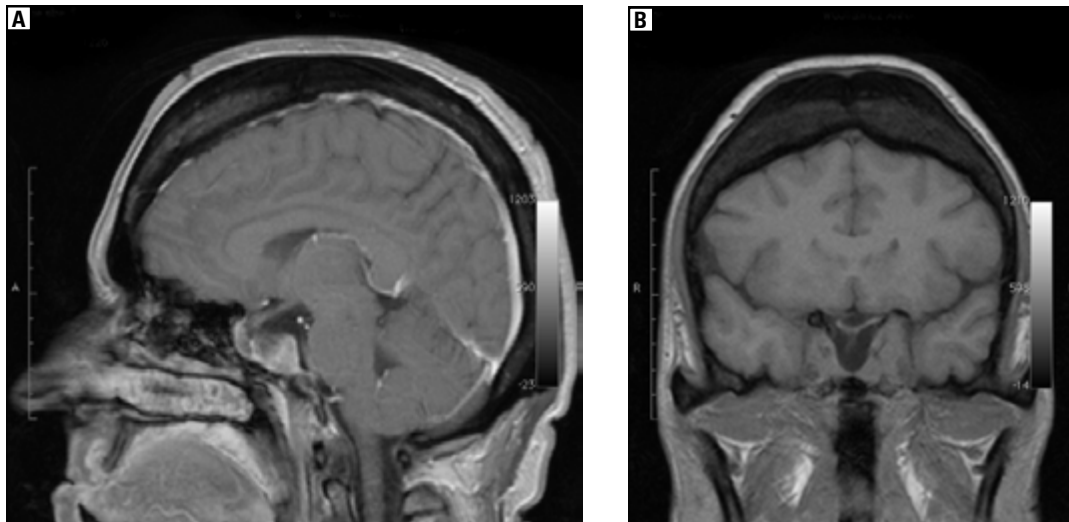
Rycina 1. Objawy somatyczne akromegalii u opisywanej chorej



Rycina 2. Obraz MRI (projekcja czołowa) olbrzymiego gruczolaka przysadki przed zabiegiem operacyjnym (A) (2008) i po operacji neurochirurgicznej — obraz „pustego” siodła (B)

„(...) W obrębie siodła tureckiego widoczna jest znana klinicznie masa patologiczna o wymiarach ok. 45 mm (lr) × 25 mm (cc) × 35 mm (ap) ulegająca wyraźnemu wzmocnieniu kontrastowemu odpowiadająca makrogruczolakowi przysadki. Masa guza obejmuje zatoki jamiste, otacza tętnice szyjne wewnętrzne, wnika do zatoki klinowej oraz do środkowego dołu czaszki, się-

gając zwłaszcza po stronie lewej do okolicy t. środkowej mózgu. Podobnie jak w badaniu poprzednim nie obejmuje skrzyżowania nerwów wzrokowych. Centralnie w obrębie zmiany przestrzeń płynowa odpowiadająca wpuklającemu się zbiornikowi okołosiodłowemu. Powszerzenie przymózgowej przestrzeni płynowej w okolicy nadsiodłowej(...)” (ryc. 3).



**Rycina 3.** Obraz MRI pozostałości gruczolaka somatotropowego przysadki u chorej (zespół pustego siodła) — zdjęcie obu zatok jamistych

Ostatnie wyniki badań hormonalnych z marca 2015 roku: prawidłowa funkcja osi przysadkowo-nadnerczowej oraz tyreotropowej, niskie stężenie PRL, ocena osi gonadotropowej niemożliwa ze względu na leczenie hormonalne etynyloestradiałem z lewonorgestrellem (przyjmowany z powodu nieregularnych miesiączek — ze wskazań ginekologicznych); IGF1 (z dn. 5.02.2015 r.) — 1295 ng/ml (norma 95–251), IGF1 (z dn. 24.03.2015 r.) — 908,6 ng/ml (norma 95–251).

Schorzenia towarzyszące: w 2009 roku stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo), cukrzyca wtórna w przebiegu akromegalii rozpoznana w 2012 roku leczona metforminą, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia (gł. hipertriglicerydemia), wole guzkowe w eutyreozy, kamica pęcherzyka żółciowego (od 2010 r.), kardiomiopatia. W 2012 roku hospitalizowana na Oddziale Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Lublinie z powodu ropnego zapalenia opon mózgowych.

Ze względu na brak kontroli choroby podczas leczenia oktreotydem LAR podjęto decyzję o zmianie preparatu analogu somatostatyny na lanreotyd Autogel w dawce 120 mg co 28 dni, który kontynuowano od 2010 do 2013 roku, nie obserwując poprawy, a wręcz narastanie parametrów IGF-1 (od 1040 do 1347). W 2014 roku powrócono do preparatu oktreotydu, zwiększając dawkę z 30 mg do 40 mg podawaną co 28 dni. Początkowo po podaniu większej dawki oktreotydu LAR zaobserwowano tendencję spadkową zarówno IGF-1, jak i GH, jednak nie uzyskano normalizacji powyższych parametrów ani kontroli choroby. Żaden ze stosowanych preparatów somatostatyny nie doprowadził do normalizacji stężeń IGF-1 i GH (tab. I). Chora zakwalifikowana do leczenia pasyreotydem w ramach badania klinicznego.

## Omówienie

Przedstawiany przypadek chorej z akromegalią i mieszanym laktosomatotropowym olbrzymim gruczolakiem przysadki prezentuje większość cech opisywanych w piśmiennictwie dla tej grupy chorych [1, 2]. Pierwsze objawy choroby pod postacią braku powrotu miesiączki po porodzie wystąpiły u pacjentki w wieku 22 lat. Z wywiadu wynika, że chora w tym okresie otrzymywała preparat bromokryptyny, ale była wówczas leczona w innym ośrodku i nie posiadała dokumentacji z tego leczenia. Zastosowany preparat agonisty dopaminy może sugerować, że już wówczas stwierdzano podwyższone stężenie prolaktyny, ale dyskretne somatyczne cechy akromegalii, których powolne narastanie, jak podaje w wywiadzie, chora obserwowała na 9 lat przed rozpoznaniem akromegalii nie zwróciły wówczas uwagi lekarza leczącego. Dane te mogą sugerować, że u opisywanej chorej podobnie jak u pacjentów Manuylovej i wsp. [4] wcześniejszą aktywnością hormonalną gruczolaka była nadprodukcja prolaktyny, a nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu pojawiło się później.

W momencie rozpoznania akromegalii guz przysadki obejmował okolicę nadsiodłową i penetrował do obu zatok jamistych, co potwierdzało jego ekspansywny charakter i z góry przekreślało możliwość doszczętnego zabiegu neurochirurgicznego [1].

Terapia długodziałającymi analogami somatostatyny nie dała żadnych rezultatów, co potwierdzało oporność guza na analogi pierwszej generacji. Sytuacji nie zmieniło zastosowanie agonisty dopaminy.

W pooperacyjnym badaniu immunohistochemicznym potwierdzono najczęściej występujący typ mieszanej aktywności hormonalnej guza [1–4]. Autorzy nie posiadają informacji na temat typu receptorów

somatostatynowych, ich ekspresji oraz gęstości ziarnistości w komórkach guza [8, 9], ponieważ badań tych nie można było wykonać w ośrodku, w którym chora była operowana.

Z powodu oporności na analogi somatostatyny pierwszej generacji oraz braku możliwości powtórnego leczenia operacyjnego i radioterapii, jedyną opcją terapeutyczną jaką pozostała była próba zastosowania analogu somatostatyny drugiej generacji, czyli pasyreotydu [10, 11].

## Piśmiennictwo

1. Shimon I, Jallad RS, Fleseriu M i wsp. Giant GH-secreting pituitary adenomas: management of rare and aggressive pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 707–713. doi: 10.1530/EJE-14-1117.
2. Rahman M, Jusué-Torres I, Alkabbani A i wsp. Synchronous GH- and prolactin-secreting pituitary adenomas. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014; 2014: 140052. doi: 10.1530/EDM-14-0052
3. Bozkirli E, Bakiner O, Ersozlu Bozkirli ED i wsp. Successful management of a giant pituitary lactosomatotroph adenoma only with cabergoline. *Case Rep Endocrinol* 2013; 2013: 134241. doi: 10.1155/2013/134241.
4. Manuylova E, Calvi LM, Hastings C. I wsp. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016. pii: 16-0069.
5. Espinosa de los Monteros AL, Carrasco CA, Albarra 'n AAR. i wsp. The role of primary pharmacological therapy of acromegaly. *Pituitary* 2014; 17 (supl.) 1: S4–S10. doi: 10.1007/s11102-013-0530-0
6. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of analogue therapy on pituitary tumor volumen in patients with acromegaly. *Pituitary* 2016; 19: 210–221. doi:10.1007/s11102-015-0677-y.
7. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 2014; 52: R223–240. doi: 10.1530/JME-14-0011
8. Mayr B, Buslei R, Theodoropoulou M i wsp. Molecular and functional properties of densely and sparsely granulated GH-producing pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: 391–400. doi: 10.1530/EJE-13-0134.
9. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT i wsp. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine* 2015; 49: 231–241. doi: 10.1007/s12020-014-0383-y
10. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F i wsp. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 241–250. doi: 10.1530/EJE-15-0832.
11. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S i wsp. Pasireotide C2305 Study Group. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord* 2016; 16: 16. doi: 10.1186/s12902-016-0096-8.





# Akromegalia — uzyskanie kontroli nad chorobą po zastosowaniu terapii długo działającym analogiem somatostatyny, u pacjenta z przetrwałym podwyższonym stężeniem IGF-1 po leczeniu operacyjnym

Iwona Sikorska-Żurawel<sup>1</sup>, Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Wewnętrzny i Poradnia Endokrynologiczna, Szpital Powiatowy im. Prałata J. Głowatzkiego, Strzelce Opolskie

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

## Streszczenie

Akromegalia najczęściej jest spowodowana przez makrogruczolaka przysadki, wywodzącego się z komórek somatotropowych i wydzielającego hormon wzrostu (GH). Nadmierna produkcja GH, działającego poprzez somatomedyny (głównie IGF-1), stymuluje tkanki miękkie i kości do rozrostu, co prowadzi do rozwoju charakterystycznych cech fenotypowych oraz mnogich powikłań narządowych. Ze względu na powoli postępującą zmianę wyglądu rozpoznawalność akromegalii w jej wczesnym okresie jest niewielka, a właściwa diagnoza stawiana jest późno, z czym wiąże się poważne rokowanie. Przeważnie w momencie rozpoznania są już obecne wielonarządowe powikłania nadmiernej produkcji GH, które w konsekwencji wpływają na obniżenie jakości oraz skrócenie długości życia chorych o około 10 lat. Najczęstszymi przyczynami zgonów są powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego (60%), układu oddechowego (25%) oraz nowotwory (15%).

Skuteczne leczenie prowadzące do zmniejszenia wydzielania GH do < 2,5 ng/ml i normalizacji IGF-1 dla wieku i płci, wiąże się z przywróceniem oczekiwanej długości przeżycia u chorych. Radykalne metody leczenia, do których zalicza się postępowanie operacyjne i radioterapię, przynoszą spodziewane efekty jedynie u około 30–60% chorych z makrogruczolakami przysadki, dlatego tak ważna jest farmakoterapia. Złotym standardem są iniekcje długo działających analogów somatostatyny, które normalizują GH i IGF-1 u 60–75% pacjentów z przetrwałą chorobą po leczeniu operacyjnym; zastosowano je z dobrym skutkiem u przedstawionego pacjenta.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 31–34)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; makrogruczolak przysadki; podwyższone stężenie IGF-1; długodziałające analogi somatostatyny

## Wstęp

Akromegalia to rzadka (zapadalność 3–4 przypadki/mln/rok, częstość występowania 50–70/mln mieszkańców) i przewlekła choroba, spowodowana nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), najczęściej przez guz przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych (*somatotropinoma*) [3–5]. Bardzo rzadko (< 1% przypadków) obserwuje się ją w przebiegu ektopowego wydzielania hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth-hormone-releasing hormone*) przez guzy neuroendokrynne oskrzeli, płuc, trzustki i jelit [1]. Nadmiar GH powoduje wzmożoną syntezę somatomedyn w wątrobie i tkankach obwodowych, głównie somatomedyny C (insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 [IGF-1, *insuline-like growth factor 1*]), która wpływa na układy

enzymatyczne stymulujące podziały kariokinetyczne odpowiedzialne za rozrost tkanek miękkich i kości [3, 4]. Choroba występuje u osób dorosłych, u których proces wzrastania kości został zakończony, a zatem doszło do mineralizacji i zamknięcia nasad kości długich, co różnicuje ją z gigantyzmem dotyczącym dzieci, który objawia się między innymi wzrostem kości długich [5].

Guzy o typie *somatotropinoma* przeważnie wykazują powolny wzrost, czego następstwem jest późny rozwój charakterystycznych cech fenotypowych, a stąd i późna diagnoza [5]. W chwili rozpoznania guz przysadki, będący przyczyną akromegalii, w większości ma charakter makrogruczolaka (80%), którego średnica w ponad 70% przypadków przekracza 2 cm [4]. Ekspansja guza może prowadzić do ograniczenia pola widzenia oraz endokrynopatii wynikających zarówno z czynności hormonalnej, jak i efektu masy [9].



Celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH. Leczeniem z wyboru jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki, optymalnie z dojścia przez zatokę klinową, a w przypadku pozaprzysadkowego źródła choroby usunięcie guza neuroendokrynnego ektopowo wydzielającego GHRH [1, 3, 6, 12]. Ze względu na wielkość makrogruczolaków przysadki, leczenie operacyjne może nie być radykalne i nie zapewnić pełnego wyleczenia [3, 12]. Radioterapię stosuje się w razie nieskuteczności leczenia operacyjnego [9, 10]. Obie metody obarczone są ryzykiem wystąpienia powikłań pogarszających jakość życia bądź prowadzących do jego skrócenia. Stąd wynika istotna rola farmakoterapii stosowanej przy nieskuteczności terapii radykalnych. Złotym standardem są długo działające analogi somatostatyny (SSA, *somatostatin analogues*): oktreotydy LAR (*long-acting release*) i lanreotydy autogel, wykazujące powinowactwo do receptorów somatostatynowych typu 2 i 5 (SSTR2 i SSTR5) [6, 9]. Obniżają one stężenie IGF-1, działają antyproliferacyjnie, przez co wpływają na zmniejszenie wielkości guza [3, 4]. W przypadku ich nieskuteczności alternatywą jest zastosowanie SSA — pasyreoptydu, który wykazuje silne powinowactwo do SSTR typu 1, 2, 3 i 5 [6, 7, 12]. Inną opcją farmakoterapii jest zastosowanie pegwisomantu, analogu ludzkiego hormonu wzrostu, który skutecznie obniża IGF-1 [7].

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na problem przetrwałej akromegalii po leczeniu operacyjnym oraz istotną rolę terapii analogami somatostatyny na przykładzie 47-letniego pacjenta z makrogruczolakiem przysadki oraz przetrwałym po leczeniu operacyjnym, podwyższonym stężeniem IGF-1, u którego kontrolę choroby (normalizację stężenia IGF-1) uzyskano po włączeniu terapii długo działającym analogiem somatostatyny.

## Opis przypadku

Pacjent 47-letni, z zawodu monter, został przyjęty na oddział wewnętrzny do szpitala w miejscu zamieszkania w sierpniu 2010 roku, z powodu zdekompensowanej cukrzycy typu 2, którą rozpoznano dwa lata wcześniej. W wywiadzie zgrubienie rysów twarzy i zmiana barwy głosu od około dwóch lat oraz silne bóle głowy, barków i rąk od około pół roku. Masa ciała 74 kg, wzrost 175 cm, indeks masy ciała 24 m<sup>2</sup>/kg (BMI, *body mass index*).

W trakcie hospitalizacji wykonano MR przysadki, stwierdzając w części gruczolowej narządu zmianę ogniskową wielkości około 10 mm przemawiającą za gruczolakiem. W badaniach laboratoryjnych odnotowano wysokie stężenie hormonu wzrostu (GH) 5,25 ng/dl (norma do 0,8 ng/ml) przy prawidłowym IGF-1 123 ng/ml (norma wiekowa 94–252 ng/ml). Badania obrazowe (USG i RTG) nie wykazały nieprawidłowości w zakresie narządów jamy brzusznej i klatki

piersiowej, uwidoczniły natomiast pojedyncze torbiele i drobne osteofity krawędzi kostnych w obrębie kości rąk oraz zmiany zwyrodnieniowe w odcinku szyjnym kręgosłupa, a także obecność wyrostki chrzęstno-kostnych, w istotny sposób zniekształcających prawy staw barkowy. W badaniu okulistycznym nie stwierdzono ubytków w polu widzenia.

Na podstawie cech fenotypowych oraz podwyższonego stężenia GH w surowicy, przy obecności zmiany ogniskowej o typie makrogruczolaka w badaniu MR przysadki rozpoznano akromegalię. Po konsultacji neurochirurgicznej pacjenta zakwalifikowano do leczenia operacyjnego, to jest resekcji przezklinowej guza przysadki. W celu przygotowania endokrynologicznego do operacji chory został przyjęty w październiku 2010 roku na Oddział Kliniczny Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej (ZMNIEO) Instytutu Onkologii w Gliwicach. W trakcie hospitalizacji oznaczono stężenie GH, które w warunkach podstawowych było podwyższone, a w teście obciążenia 75 g glukozy nie uległo prawidłowemu hamowaniu (tab. I), wykluczono mieszaną czynność hormonalną guza i oceniono wydolność pozostałych osi przysadkowych jako fizjologiczną (tab. I). Na podstawie wykonanych oznaczeń potwierdzono klinicznie czynną akromegalię.

W celu oceny powikłań akromegalii wykonano UKG i USG gruczołu krokowego transrektalne oraz kolonoskopię, które nie uwidoczniły patologii w zakresie badanych narządów. U pacjenta z cukrzycą typu 2 w trakcie terapii lekami doustnymi (metformina 500 mg 2 × 1 tab. i gliklazyd MR 1 × 1 tab. rano) kontrolę glikemii oceniono jako zadowalającą.

W lipcu 2011 roku chory przebył operację endoskopowego przezklinowego usunięcia gruczolaka przysadki wydzielającego hormon wzrostu, na Oddziale Neurochirurgii Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Pacjent zgłosił się do kontroli endokrynologicznej dwa miesiące po operacji. W MR przysadki nie uwidocznił cech resztkowej masy guza. Nie uzyskano jednak biochemicznej kontroli choroby, co znaczy, że po leczeniu operacyjnym nadal obserwowano podwyższone stężenie IGF-1: przed zabiegiem wynosiło 628 ng/ml, po zabiegu 283 ng/ml (norma wiekowa 94–252 ng/ml), wobec tego włączono terapię oktreotydem LAR w dawce 20 mg co 28 dni. Ponadto u pacjenta kontynuowano leczenie substytucyjne hydrokortyzonem z powodu poporacyjnej, wtórnej niewydolności osi korykotropowej.

W trakcie kolejnej wizyty kontrolnej w ZMNIEO, z powodu nadal podwyższonego stężenia IGF-1 wynoszącego 295 ng/ml, zwiększono dawkę analogu somatostatyny do 30 mg co 28 dni, osiągając normalizację IGF-1 po trzech miesiącach od modyfikacji (IGF-1 191 ng/ml).

Tabela I. Ocena przedoperacyjna funkcji przysadki — październik 2010

GH	IGF-1	PRL	TSH	ft4	LH	FSH	Testosteron	Kortyzol	ACTH
0' — 7,24	1080 ng/ml	7,63 ng/ml	1,14 $\mu$ j.m./ml	1,24 ng/dl	2,38 mj.m./ml	1,88 mj.m./ml	3,14 ng/ml	Godz. 8:00	Godz. 8:00
								11,9 $\mu$ g/dl	32,60 pg/ml
po obciążeniu p.o. 75 g glukozy:								Godz. 18:00	Godz. 18:00
60' — 7,99								6,91 $\mu$ g/dl	16,9 pg/ml
120' — 8,79									
N: < 1 ng/ml	N: 94–252 ng/ml	N: 3,46–19,4 ng/ml	N: 0,35–4,94 $\mu$ j.m./ml	N: 0,7–1,48 ng/dl	N: 0,57–12,07 mj.m./ml	N: 0,95–11,95 mj.m./ml	N: 1,42–9,21 ng/ml	N: 5,0–25,0 $\mu$ g/dl poranny	N: 5,0–46,0 pg/ml
								N: 2,5–12,5 $\mu$ g/dl popołudniowy	

W latach 2013–2015 u pacjenta z czynną akromegalią przetrwała po leczeniu operacyjnym, bez cech wznowy procesu nowotworowego w kontrolnych badaniach MR (ostatnie z lutego 2015 r.), kontynuowano dobrze tolerowane leczenie oktreotydem LAR 30 mg co 28 dni. Postępowanie to zapewnia nadal zadowalającą kontrolę choroby.

W 2014 roku wykonano kolejne badania, aby ocenić powikłania akromegalii i stwierdzono:

- UKG: mała niedomykalność zastawki dwudzielnej, trójdzielnej i aortalnej — nieistotne klinicznie;
- USG jamy brzusznej: torbiel nerki lewej o średnicy 10 mm, obraz pozostałych narządów jamy brzusznej w badaniu USG prawidłowy;
- USG tarczycy: drobne zmiany ogniskowe (w płacie prawym dwie torbiele o średnicy 3 mm i w płacie lewym obszar obniżonego echa o wymiarach 7 × 5 mm), które wymagają dalszej obserwacji.

W styczniu 2015 roku przeprowadzono kontrolną ocenę hormonalną funkcji przysadki, stwierdzając prawidłowe stężenia GH i IGF-1, normoprolaktynemię, prawidłową funkcję w zakresie osi tyrotropowej, gonadotropowej i tylnego płata przysadki (tab. II) oraz niewydolność kortykotropową (graniczny wyrzut kortyzolu w teście z hormonem uwalniającym kortykotropinę [CRH; *corticotropin-releasing hormone*] patrz tab. III). Ze względu na niewyrównaną glikemię, u pacjenta w trakcie terapii substytucyjnej hydrokortyzonem (obecnie w dawce 10 mg/d.) i leczenia SSA, zintensyfikowano leczenie cukrzycy (metformina 1000 mg 3 × 1 tab., akarboza 50 mg 3 × 1 tab., gliklazyd 2 tabl. rano).

Pacjent pozostaje pod opieką ZMNiEO oraz wielu poradni specjalistycznych, m.in. okulisty, neurochirurgicznej, kardiologicznej, gastrologicznej, w związku z koniecznością obserwacji w kierunku możliwych powikłań narządowych, oraz diabetologicznej i ortopedycznej w celu leczenia już istniejących. Do chwili obecnej (pięć lat od rozpoznania choroby)

nie rozwinęły się nowe, istotne klinicznie powikłania, a oznaczane co sześć miesięcy stężenia IGF-1 i GH, w trakcie terapii długo działającym analogiem somatostatyny, mieszczą się w granicach normy.

## Dyskusja

Przedstawiony powyżej przypadek akromegalii, spowodowanej przez makrogruczolakę przysadki wydzielającego GH, przetrwał po leczeniu operacyjnym, potwierdza skuteczność długo działających analogów somatostatyny w leczeniu i kontroli objawów tej choroby. Zastosowanie analogów somatostatyny w leczeniu uzupełniającym prowadzi do uzyskania normalizacji wydzielania GH u około 60–75% leczonych pacjentów. Ten korzystny wpływ zaobserwowano w trakcie leczenia przedstawianego pacjenta.

Terapia długo działającymi analogami somatostatyny jest dobrze tolerowana przez większość pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leczenia są przejściowe dolegliwości ze strony jamy brzusznej z towarzyszącą biegunką, kamica pęcherzyka żółciowego, miejscowe reakcje związane z iniekcją preparatu i hiperglikemia [8]. W trakcie długotrwałego leczenia oktreotydem LAR nie obserwowano u przedstawianego chorego powyższych powikłań, poza hiperglikemią.

U pacjentów, którzy mimo terapii SSA nie uzyskują normalizacji IGF-1, alternatywą jest dołączenie preparatów z grupy agonistów dopaminy (kabergoliny, bromokryptyny) skutecznie obniżających stężenia IGF-1. Znajdują one zastosowanie głównie u chorych z mieszaną czynnością guza przysadki i hiperprolaktynemią [3, 6]. Można również zastosować pegwisomant — antagonistę receptora dla GH, który poza normalizacją stężenia IGF-1 — nawet w 97% przypadków — korzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową, zmniejszając insulinooporność [9, 10]. Mimo że tolerancja pegwisomantu jest dobra, zaleca się monitoro-

Tabela II. Ocena funkcji przysadki — styczeń 2015

GH	IGF-1	PRL	TSH	ft4	LH	Testosteron	Ciężar właściwy moczu
0,2 ng/ml	227 ng/ml	9,97 ng/ml	1,2859 $\mu$ j.m./ml	1,10 ng/dl	2,04 mj.m./ml	2,96 ng/ml	1020 g/l
N: < 1	N: 87–238	N: 3,46–19,4	N: 0,35–4,94	N: 0,7–1,48	N: 0,57–12,07	N: 1,42–9,21	N: 1015–1025

Tabela III. Test z CRH

	0'	15'	30'	60'
<b>ACTH</b>	21,7 pg/ml	91,9 pg/ml	79,8 pg/ml	
N: 5,0–46,0 pg/ml				
<b>Kortyzol</b>	12,1 $\mu$ g/dl		19,4 $\mu$ g/dl	20,8 $\mu$ g/dl
N: 5,0–25,0 $\mu$ g/dl				

wanie funkcji wątroby ze względu na obserwowaną hipertransaminazemię indukowaną lekiem [10].

Wracając do analogów somatostatyny, ich zastosowanie uzasadnione jest także w oczekiwaniu na efekty radioterapii (RT), które w przypadku RT konwencjonalnej pojawiają się nawet do 15 lat od przeprowadzonego leczenia. Niestety u 50% chorych RT konwencjonalna powoduje niedoczynność przysadki i zwiększa ryzyko zgonu z powodu schorzeń naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przeciwieństwie do radioterapii stereotaktycznej, której efekty pojawiają się szybciej, a ryzyko rozwoju niedoczynności przysadki wydaje się być mniejsze, choć w miarę upływu czasu rośnie [9, 10]. Radioterapia powoduje normalizację stężenia IGF-1 nawet u około 60% pacjentów, jednak ze względu na wspomniane działania niepożądane zarezerwowana jest dla pacjentów po leczeniu operacyjnym, z przetrwałą oporną na leczenie farmakologiczne chorobą oraz w przypadku nawracających agresywnych guzów [10].

Istotny problem stanowią diagnostyka i leczenie powikłań choroby. Pacjenci z akromegalią wymagają stałego monitorowania wielodyscyplinarnego i systematycznych badań kontrolnych, co generuje znaczne koszty, których można byłoby uniknąć bądź istotnie zminimalizować, gdyby rozpoznanie choroby było ustalone wcześniej, dając większą szansę skutecznego leczenia operacyjnego [3]. Niestety najczęściej rozpoznanie zasadnicze udaje się ustalić dopiero po 5–15 latach od pojawienia się pierwszych objawów [3]. U przedstawionego pacjenta akromegalię rozpoznano

po około dwóch latach od pojawienia się charakterystycznych fenotypowych cech choroby, gdy obecne już były powikłania pod postacią zmian stawowych i cukrzycy. Wobec powyższego wskazane jest propagowanie wśród społeczeństwa wiedzy na temat tej rzadkiej, śmiertelnej w przypadku braku leczenia choroby oraz aktywne jej poszukiwanie przez lekarzy różnych specjalności ze względu na różnorodność manifestacji klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Bolanowski M, Kos-Kudła B, Rzeszutko M i wsp. Pięcioletnia remisja guza neuroendokrynnego oskrzela wydzielającego GHRH z objawami akromegalii. Przydatność oznaczania chromograniny A w monitorowaniu przebiegu choroby. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 32–36.
2. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Rekomendacje kliniczne 2007.
3. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Nowe zalecenia 2013.
4. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Somatuline Autogel® (lanreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią. AOTM-OT-0316. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, 2011.
5. Potoczek-Wallner K, Bolanowski M, Kawala B. Pacjent stomatologiczny z akromegalią — opis przypadku. *Dental and medical problems* 2011; 48: 590–593.
6. Samson SL. Pasireotide in Acromegaly: An Overview of Current Mechanistic and Clinical Data. *Neuroendocrinology* 2015; 102: 8–17.
7. Colao A. Advances in therapy of adenomas secreting GH, ACTH and TSH. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 73–74.
8. Adelman DT, Liebert KJP, Nachtigall LB i wsp. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 2013; 6: 31–38.
9. Wang JW, Li Y, Mao ZG i wsp. Clinical applications of somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 43–51.
10. Biller BMK, Colao A, Petersenn S i wsp. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocrine Disorders* 2010; 10: 10.
11. Capatina C, Was JA. 60 years of neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol* 2015; 226: T141–160.
12. Colao A, Bronstein MD, Freda P i wsp. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 791–799.



## Akromegalia — opis przypadku

Joanna Tarabura-Dragon, Monika Ogrodowczyk-Bobik, Szymon Janyga, Franciszek Mazur,  
Joanna Wierzbička-Chmiel, Dariusz Kajdaniuk, Bogdan Marek

Oddział Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

### Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek pacjenta po nieradykalnym zabiegu operacyjnym makrogruczolaka przysadki wydzielającego GH, który ze względu na brak zgody na proponowaną reoperację i radioterapię jest długotrwale leczony farmakologicznie. Uzyskane wskutek leczenia oktreotydem LAR obniżenie stężeń GH do wartości  $< 2 \text{ ug/l}$  znacząco zmniejsza ryzyko skrócenia przeżycia w związku z akromegalią. (Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 35–37)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; oktreotyd; IGF-1

Akromegalia jest zespołem objawów klinicznych uwarunkowanych nadmiarem hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) w organizmie. Najczęstszą przyczyną akromegalii jest gruczolak przysadki wydzielający autonomicznie GH.

Opis przypadku dotyczy 49-letniego mężczyzny, u którego rozpoznanie akromegalii ustalono w 1999 roku, w 33. roku życia pacjenta. Operacja guza przysadki z dojścia przezklinowego miała miejsce w 2000 roku. Przez kolejnych 10 lat badania hormonalne wskazywały na czynną akromegalię, a badania obrazowe przysadki na nieradykalność zabiegu operacyjnego. Pacjent nie wyraził zgody na proponowane powtórne leczenie operacyjne ani na radioterapię okolicy siodła tureckiego. W związku z powyższym był leczony farmakologicznie, przyjmował oktreotyd LAR w początkowej dawce 20 mg co 28 dni, którą po czterech miesiącach zwiększono do 30 mg co 28 dni. Na Oddziale Endokrynologii w Rybniku rozpoczął leczenie w 2012 roku. W czasie pierwszej hospitalizacji diagnostycznej oznaczono hormon wzrostu (GH) i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insuline-like growth factor 1*) w 25. dniu od podania ostatniej iniekcji oktreotydu LAR. IGF-1 wynosiło 341 ng/ml i było istotnie wyższe od górnej granicy normy według płci i wieku (252 ng/ml), stężenie GH 1,39 ng/ml również potwierdzało nieradykalność zabiegu operacyjnego. Stwierdzono obniżone stężenie testosteronu do 2,24 ng/ml współistniejące z prawidłowymi stężeniami gonadotropin. Rozpoznano również wole guzowate. W badaniu ultrasonograficznym objętość tarczycy wynosiła 46 ml, uwidoczniono hipoechogeniczny guzek o wymiarach  $17 \times 13 \times 14 \text{ mm}$  w płacie

prawym oraz niejednorodny guzek wielkości  $12 \times 10 \times 10 \text{ mm}$  w płacie lewym. Pacjent przed hospitalizacją stosował przez kilka lat leczenie substytucyjne lewotyrosyną, ostatnio w dawce  $50 \text{ ug/dobę}$ . Wykonana w tych warunkach ocena osi przysadkowo-tarczycowej wykazała prawidłowe stężenie hormonów tarczycy i TSH. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono w pęcherzyku żółciowym przyściennie zlokalizowaną echododatnią strukturę wielkości 6 mm. Pacjent od kilku lat stosował leki hipotensyjne ze względu na nadciśnienie tętnicze. Wartości ciśnienia tętniczego kontrolowane w czasie hospitalizacji były prawidłowe. Nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podjęto decyzję o utrzymaniu leczenia maksymalną zarejestrowaną w tym czasie dawką oktreotydu, tj. oktreotyd LAR 30 mg co 28 dni. Kolejne badania hormonalne wykonane po sześciu miesiącach wskazały na utrzymującą się nadal, mimo leczenia, czynną akromegalię. Stężenie IGF-1 było istotnie podwyższone i wynosiło 438 ng/ml. Równolegle oznaczane stężenie GH — zarówno podstawowe, jak i w teście hamowania glukozą — wynosiły  $< 1 \text{ ng/ml}$ . Po raz kolejny nie stwierdzono nieprawidłowości w osi przysadkowo-nadnerczowej. W osi przysadkowo-gonadalnej obniżone stężenie testosteronu współistniejące z prawidłowym poziomem hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*). Zaproponowano stosowanie androgenów w postaci domięśniowej. Utrzymano leczenie substytucyjne lewotyrosyną w dotychczasowej dawce. Zalecono kontynuację leczenia oktreotydem LAR w dawce 30 mg co 28 dni. Ze względu na silne dolegliwości bólowe ze strony układu kostno-stawo-



wego, szczególnie stóp, poszerzono diagnostykę o badanie radiologiczne kości stóp, w którym stwierdzono zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze w obrębie stawów międzypaliczkowych oraz wyostrenia kostne obu kości piętowych. Pacjentowi zalecono dalsze leczenie ortopedyczne.

Kolejne wyniki badań osi GH-IGF-1 w czasie dalszej obserwacji pacjenta obrazuje poniższa tabela (tab. I).

W okresie od maja 2013 roku do sierpnia 2014 roku pacjent leczyl się w miejscu zamieszkania. Do naszego ośrodka zgłosił się 5.08.2014 roku. Przeprowadzona diagnostyka kontrolna potwierdziła utrzymywanie się czynnej akromegalii. Stężenie IGF-1 przekraczało normę dla płci i wieku, a GH > 1,0 ng/ml. W tym czasie po raz pierwszy u pacjenta zaobserwowano nieprawidłową tolerancję glukozy w teście obciążenia glukozą. Dominującym problemem klinicznym u pacjenta są zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze układu kostno-stawowego oraz związane z nimi dolegliwości bólowe. Pacjent wymaga przewlekłego leczenia ortopedycznego i rehabilitacji.

W wykonanym w listopadzie 2014 roku badaniu przysadki metodą rezonansu magnetycznego uwidoczniono w części prawobocznej przedniego płata obszar ulegający słabszemu wzmocnieniu kon-

trastowemu o wielkości 6 mm, mogący odpowiadać fragmentowi guza, ta część przysadki wpukla się do zatoki jamistej i przylega do jednej trzeciej obwodu tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej. Pacjent nadal nie wyraża zgody na powtórny zabieg operacyjny ani na radioterapię. W związku z brakiem wystarczającej kontroli choroby w czasie stosowania dotychczasowej dawki 30 mg co 28 dni i równocześnie z brakiem zgody chorego na leczenie radykalne zaproponowano zastosowanie aktualnie zarejestrowanej maksymalnej dawki oktreotydu LAR, tj. 40 mg co 28 dni. Pacjent dobrze toleruje zwiększone dawkowanie analogu somatostatyny.

Wyniki badań osi GH-IGF-1 w tym okresie obrazuje poniższa tabela (tab. II).

W kontrolnych badaniach oceniających metabolizm glukozy w trakcie stosowania maksymalnej dawki oktreotydu LAR otrzymano niejednoznaczne wyniki badań. Test obciążenia 75 g glukozy wykonany w listopadzie 2014 roku był prawidłowy. Natomiast w styczniu 2015 roku stwierdzono zarówno nieprawidłową glikemię na czczo, jak i nieprawidłową tolerancję glukozy. W związku z powyższym pacjent otrzymał zalecenia dietetyczne. Kamica pęcherzyka żółciowego nadal ma charakter bezobjawowy.

Tabela I. Wyniki badań osi GH-IGF-1 w czasie dalszej obserwacji pacjenta

Data miesiąc/rok	IGF-1 ng/ml	GH ng/ml	GH w teście hamowania 75 g glukozy p.o.	Zastosowana dawka oktreotydu LAR w odstępach co 28 dni
02.2012	341	1,39	60' 0,726 120' 0,773	Oktreotyd LAR 20 mg
06.2012	438	0,704	60' 0,873 120' 0,508	Oktreotyd LAR 30 mg
09.2012	393	1,62		Oktreotyd LAR 30 mg
12.2012	431	1,15	60' 0,54 120' 0,51	Oktreotyd LAR 30 mg
03.2013	336,2	1,29	60' 1,03 120' 1,13	Oktreotyd LAR 30 mg
05.2013	373,8	1,37		Oktreotyd LAR 30 mg

Tabela II. Wyniki badań osi GH-IGF-1 w czasie dalszej obserwacji pacjenta

Data miesiąc/rok	IGF-1 ng/ml	GH ng/ml	GH w teście hamowania 75 g glukozy p.o.	Zastosowana dawka oktreotydu LAR w odstępach co 28 dni
08.2014	297,1	1,58	60' 0,91 120' 1,15	Oktreotyd LAR 30 mg
11.2014	478,6	1,73	60' 1,1 120' 0,83	Oktreotyd LAR 40 mg
02.2015	350,7	1,62	60' 1,03 120' 0,84	Oktreotyd LAR 40 mg

## Dyskusja

Wyleczenie akromegalii poprzez doszczętne usunięcie guza przysadki wydzielającego hormon wzrostu jest możliwe tylko u części operowanych. Lepsze wyniki leczenia operacyjnego uzyskuje się u pacjentów z mikrogruczolakami przysadki. U pacjentów z makrogruczolakami przysadki lokalizacja guza decyduje o powodzeniu leczenia neurochirurgicznego. Naciek guza na zatoki jamiste, ze względu na przebiegające tam tętnice szyjne wewnętrzne powoduje konieczność wykonania zabiegu nieradykalnego, a tym samym prowadzi do utrzymania się klinicznych objawów akromegalii po operacji. U pacjentów niewyrażających zgody na radykalizację zabiegu ani na radioterapię alternatywą jest długotrwałe leczenie analogami somatostatyny. Pozwala to uzyskać u części pacjentów całkowitą kontrolę choroby, definiowaną jako normalizacja stężenia IGF-1 oraz zmniejszenie stężenia GH < 1,0 ng/ml. Pacjenci, u których stężenie GH w trakcie leczenia nie przekracza 2,0 ng/ml mają podobne do populacyjnego ryzyko śmiertelności. Pozostali mogą liczyć na złagodzenie przebiegu choroby. Leczenie analogami somatostatyny jest bezpieczne i u większości pacjentów dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowane powikłania to zaburzenia metabolizmu glukozy i kamica pęcherzyka żółciowego, nie stanowiące dużego ryzyka dla pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Bolanowski M, Kałużny M, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Somatotropinoma — akromegalia. W: Milewicz A. (red.). Endokrynologia Kliniczna. PTE, Wrocław 2012: 157–161.
2. Losa M, Von Werden K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 123.
3. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W i wsp. Acromegaly — a novel view of the patent. Polish proposal for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 326–331.
4. 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.
5. Sowiński J, Sawicka N, Piątek K i wsp. Farmakoekonomiczne aspekty leczenia guzów przysadki. *Współczesna Onkologia* 2013; 17: 137–143.
6. Bjerre P, Lindholm J, Videbaek H. The spontaneous course of pituitary adenomas and occurrence of an empty sella in untreated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 287–291.
7. Molitch ME, Hieshima GB, Marcovitz S i wsp. Coexisting primary empty sella syndrome and acromegaly. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 261–263.
8. Hekimsoy Z, Yünter N, Sivrioglu S. Coexisting acromegaly and primary empty sella syndrome. *Neuroendocrinol Lett* 2004; 25: 307–309.
9. Osella G, Orlandi F, Caraci P i wsp. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 163–169.
10. Doga M, Bonadonna S, Burattin A i wsp. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. *Annals of Oncology* 2001; 12: 89–94.
11. Colao A, Auremma R, Lombardi G i wsp. Resistance to Somatostatin Analogs in Acromegaly. *Endocrine Rev* 2010; 32: 247–271.
12. Lania A, Mantovani G, Spada A. Genetic abnormalities of somatostatin receptors in pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 180–186.
13. Theodoropoulou M, Siebers C, Yassouridis A i wsp. Tumor ZAC1 expression is associated with the response to somatostatin analog therapy in patients with acromegaly. *Int J Cancer* 2009; 125: 2122–2126.
14. Plockinger U, Albrecht S, Mawrin Ch i wsp. Selective loss of somatostatin receptor 2 in octreotide-resistant growth hormone-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 93: 1203–1210.
15. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD i wsp. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141–3148.



# Akromegalia

Renata Turek-Jabrocka, Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

## Streszczenie

Akromegalia to rzadka choroba spowodowana nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (hGH). Z uwagi na powolny przebieg schorzenia rozpoznanie jest często stawiane z opóźnieniem, co sprzyja rozwojowi szeregu powikłań.

Niniejsza praca jest opisem przypadku 69-letniej pacjentki, u której rozpoznanie akromegalii postawione zostało późno. Leczenie neurochirurgiczne okazało się nieskuteczne, jednak zastosowanie długodziałającego analogu somatostatyny (oktreotyd LAR) pozwoliło w pełni opanować chorobę.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 38–40)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; rak wątrobowokomórkowy; oktreotyd LAR

Pacjentka H.K., obecnie lat 69, po raz pierwszy trafiła na Oddział Kliniczny Endokrynologii SU w Krakowie w czerwcu 2012 roku. W 2010 roku u chorej rozpoznano raka wątrobowokomórkowego. Początkowo chora była leczona przez okres sześć miesięcy sorafenibem, a następnie w maju 2012 roku przebyła zabieg hemihepatektomii prawostronnej z jednoczasową cholecystektomią. Od wielu lat jest leczona z powodu cukrzycy typu 2, od 2010 roku intensywna insulinoterapia w modelu czterech wstrzyknięć (duża insulinooporność, zapotrzebowanie dobowe około 95 j. insuliny). Dodatkowo nadciśnienie tętnicze, wole guzkowe oraz choroba zwyrodnieniowa stawów.

W badaniu przedmiotowym wzrost 160 cm, masa ciała 77 kg, indeks masy ciała 30,08 kg/m<sup>2</sup> (BMI, *body mass index*), cechy dymorficzne charakterystyczne dla akromegalii (ryc. 1–2). Pojawienie się istotnych zmian fenotypowych potwierdzono na podstawie zdjęć archiwalnych. Nie stwierdzono ubytków w polu widzenia w badaniu okulistycznym.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znacznie podwyższone stężenie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) oraz IGF-1, oraz wysokie stężenie GH oceniane w przeciągu 120 minut w godzinach porannych. Prawidłowa funkcja osi przysadkowo-nadnerczowej oraz przysadkowo-tarczycowej, adekwatne dla okresu pomenopauzalnego stężenie gonadotropin oraz brak klinicznych i biochemicznych cech moczówki prostej (tab. I).

W MR uwidocznił zespół częściowo pustego siodła oraz wyrastającą z prawobocznej części przysadki



Rycina 1.



Rycina 2.



Dr n. med. Renata Turek-Jabrocka, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska, e-mail: rjabrocka@gmail.com



**Tabela I. Wybrane wyniki laboratoryjne w momencie rozpoznania**

Badany parametr	Wynik	Zakres norm
Sód [mmol/l]	142	136–145
Potas [mmol/l]	4,21	3,5–5,1
Wapń [mmol/l]	2,28	2,15–2,55
Fosfor [mmol/l]	1,86	0,81–1,45
Ciężar właściwy moczu [g/ml]	1,020	1,005–1,030
Osmolalność osocza [mOsm/kg]	297	280–295
Osmolalność moczu [mOsm/kg]	746	
ACTH [pg/ml]	27,3	6,0–56,0
Kortyzol godz. 6:00 [μg/dl]	20,68	2,3–20,9
Kortyzol godz. 8:00 [μg/dl]	9,33	2,3–20,9
Kortyzol 24:00 [μg/dl]	2,13	2,3–20,9
TSH [μj.m./ml]	1,8	0,3–4,3
ft4 [pmol/l]	16,27	12–22
ft3 [pmol/l]	4,96	3,1–6,8
FSH [mj.m./ml]	45,92	25,8–134,8 (postmenopauza)
LH [mj.m./ml]	16,03	7,7–58,5 (postmenopauza)
PRL [μj.m./ml]	588	78–570
IGF-1 [ng/ml]	627,0	91–320 (N: kobiety 60–70 lat)
hGH [μj.m./ml]	23,7	0,2–17,0
<b>Profil hGH</b>		
hGH [μj.m./ml] na czczo	76,2	0,2–17,0
hGH [μj.m./ml] 30 min	77,4	
hGH [μj.m./ml] 60 min	62,7	
hGH [μj.m./ml] 90 min	64,3	
hGH [μj.m./ml] 120 min	67,9	

zmianę o wymiarach 13 × 11 × 14 mm, odpowiadającą w pierwszej kolejności makrogruczolakowi przysadki ze zwyrodnieniami torbielowatymi. Zmiana propagowała w kierunku tylnoprawobocznym, do prawej zatoki jamistej, ścieńczając stok oraz obejmując w 50% pole obwodu wewnątrzjamistego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej. Całość obrazu u chorej potwierdziła postawioną na początku diagnozę akromegalii [1, 2].

Z uwagi na początkowy brak zgody pacjentki na leczenie operacyjne do leczenia włączono oktreotyd LAR w dawce 20 mg co cztery tygodnie z dobrą tolerancją leku, dawkę leku następnie po kilku miesiącach zwiększono do 30 mg/4 tygodnie. W trakcie leczenia obserwowano stopniowe obniżanie się stężenia hGH oraz IGF-1 (tab. II). Z uwagi na cechy zapalenia zatok obocznych nosa, zgodnie z zaleceniami konsultujących laryngologów zastosowano antybiotykoterapię. Ostatecznie pacjentka wyraziła zgodę na leczenie neurochirurgiczne. Zabieg endoskopowego, transfenoidalnego usunięcia guza odbył się w lipcu 2013 roku, to jest po 12 miesiącach leczenia oktreotydem LAR [3]. W badaniu histopatologicznym stwierdzono bogatoziarnistego somatotropowego gruczolaka przysadki. Po zabiegu nie stwierdzono zaburzeń funkcji przedniego i tylnego płata przysadki. Po pięciu miesiącach od zabiegu usunięcia makrogruczolaka przysadki chora została ponownie przyjęta do Kliniki Endokrynologii w celu wykonania badań kontrolnych oraz sprawdzenia radykalności zabiegu. Stężenie hormonu wzrostu i IGF-1 utrzymywało się powyżej normy dla wieku i płci (tab. II). Z uwagi na nadal czynną akromegalię do leczenia ponownie włączono analog somatostatyny (oktreotyd LAR). W kontrolnym badaniu MR przysadki wykonanym dziewięć miesięcy po zabiegu nie uwidoczniło

**Tabela II. Wybrane wyniki laboratoryjne w trakcie leczenia oktreotydem LAR i po transfenoidalnym usunięciu makrogruczolaka**

<b>Po 2 miesiącach leczenia oktreotydem LAR</b>		
IGF-1 [ng/ml]	338	91–320 (N: kobiety 60–70 lat)
hGH [μj.m./ml]	10,2	0,2–17,0
<b>Po 10 miesiącach leczenia oktreotydem LAR</b>		
IGF-1 [ng/ml]	251	91–320 (N: kobiety 60–70 lat)
hGH [μj.m./ml]	5,3	0,2–17,0
<b>Pięć miesięcy po transfenoidalnym usunięciu makrogruczolaka</b>		
IGF-1 [ng/ml]	925!	91–320 (N: kobiety 60–70 lat)
hGH [μj.m./ml]	13,8	0,2–17,0
<b>Aktualne wyniki badań w trakcie leczenia oktreotydem LAR</b>		
IGF-1 [ng/ml]	173	91–320 (N: kobiety 60–70 lat)
hGH [μj.m./ml]	2,7	0,2–17,0

zmiany mogącej odpowiadać gruczolakowi przedniego płata przysadki, zbiornik nadsiodłowy wpuklający się w obręb siodła tureckiego uciska mięsz przysadki, dając obraz „zespołu pustego siodła”.

Obecnie chora otrzymuje oktreotyd LAR w dawce 30 mg/4 tygodnie. Kontrolne stężenie hGH oraz IGF-1 spełniają kryteria kontroli choroby (tab. II). Należy zaznaczyć, że chora pozostaje w stałej opiece onkologicznej z powodu raka wątrobowokomórkowego, w kontrolnych badaniach obrazowych (tomografia

komputerowa) obraz narządów jamy brzusznej stabilny, stężenie alfa-fetoproteiny w normie.

---

### Piśmiennictwo

1. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński M i wsp. Acromegaly — a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 326–331.
2. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S i wsp. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–3951.
3. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła B i wsp. Consensus of the Polish Society of Endocrinology. Presurgical somatostatin analogs therapy in acromegaly. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 350–353.



## Problemy stomatologiczno-ortodontyczne — ważne objawy akromegalii

Katarzyna Potoczek-Wallner, Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Marek Bolanowski

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

### Streszczenie

Prezentujemy przypadek 48-letniego mężczyzny przyjętego do Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem akromegalii. Na podstawie typowego obrazu klinicznego, badań hormonalnych oraz obrazowych potwierdzono u chorego akromegalię. Z uwagi, że główne skargi chorego dotyczyły problemów stomatologicznych (nowa wada zgryzu, krwawienie z dziąseł, pojawienie się szpar, trudności w odgryzaniu pokarmów) podczas pierwszej hospitalizacji w klinice przeprowadzono konsultację stomatologiczno-ortodontyczną.

Badanie zewnętrzne wykazało zaburzenia proporcji twarzy, to jest znaczne wydłużenie odcinka szczękowego oraz poszerzenie zarówno na poziomie piętra środkowego, jak i dolnego. Wskaźnik Garsona wynosił 80, a symetria twarzy była znacznie zaburzona. Profil twarzowy był wklęsły. Badanie wewnętrzne wykazało III klasę Angle'a z dużym odwrotnym nagryzem poziomym. Cechy te potwierdziło badanie cefalometryczne, którego analiza wykazała cechy progeniczne żuchwy oraz otwartą pionową relację szczęk.

Leczenie ortodontyczne pacjenta zostało odłożone do czasu planowej operacji makrogruczolaka przysadki i oceny jej efektywności. W przypadku braku skuteczności leczenia operacyjnego leczenie ortodontyczne można rozpocząć dopiero po uzyskaniu kontroli aktywności choroby, za pomocą leczenia farmakologicznego.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 41–44)

**Słowa kluczowe:** akromegalia, wada zgryzu, proporcje twarzy

Akromegalia charakteryzuje się wieloma zmianami zachodzącymi w wyglądzie zewnętrznym pod wpływem choroby, pozwalającymi na diagnozę już na podstawie objawów klinicznych. Zmiany te jednak pojawiają się bardzo powoli i początkowo są mało specyficzne, w związku z tym opóźnienie w rozpoznaniu wynosi około 5–10 lat [1]. Charakterystyczne zmiany w wyglądzie twarzy pacjentów to głównie zmęźnienie jej rysów, nadanie kształtu bardziej kwadratowego z wyraźnie zaznaczoną żuchwą i dużą wypukłością łuków brwiowych i jarzmowych [2]. Nadmierna pneumatyzacja zatok czołowych oraz wzrost grubości tkanek miękkich prowadzi do zmian, to jest uwypuklenia czoła, wydatnych warg, powiększenia nosa. Często są również zmiany skórne, dochodzi nie tylko do zgrubienia skóry, ale także pojawiają się charakterystyczne ciemne plamy (*acanthosis nigricans*) [3]. Bardzo często żuchwa wykazuje cechy prognatyczne, jej gałąź i ramię są wydłużone, a kąt pomiędzy nimi jest powiększony [4]. Analiza rysów twarzy *en face* często opisuje zaburzone proporcje pięter twarzy.

Obserwuje się znaczne wydłużenie odcinka nosowego i szczękowego. W badaniu stomatologicznym u pacjentów z akromegalią często zauważa się znaczną szparowatość łuków oraz ich poszerzenie, przy czym zwykle łuk zębodołowy żuchwy jest szerszy i może występować zgryz krzyżowy z odwrotnym nagryzem na siekaczach.

### Opis przypadku

Mężczyzna 48-letni został przyjęty do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu w październiku 2014 r. z podejrzeniem akromegalii. Od około trzech lat zaobserwował u siebie powiększenie dłoni i stóp, zmianę rysów twarzy, a przede wszystkim powiększony język i pojawienie się wady zgryzu w wywiadzie. Dodatkowo podawał nadmierną potliwość oraz bóle głowy. Na podstawie obrazu klinicznego, wykonanych badań hormonalnych (podwyższone wartości insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 [IGF-1, *insuline-like growth factor 1*], brak



Tabela I. Wyniki badań pacjenta przed zabiegiem i po nim

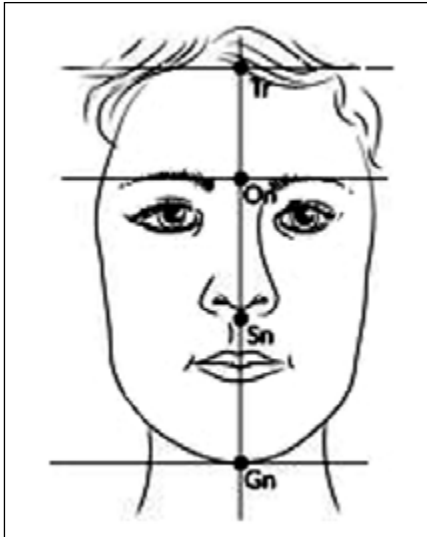
	Październik 2014 r. (przed zabiegiem)	Czerwiec 2015 r. (po zabiegu)	Normy
GH [ng/ml] [min. w OGTT]	58,9	0,09	< 0,4
IGF-1 [ng/ml]	> 1600	333	101–267
ft4 [pmol/l]	11,8	16,2	11,4–22,7
TSH [mj.m./l]	1,86	0,65	0,4–4
Prolaktyna [ng/ml]	8,2	9,81	2,5–17,0
FSH [mj.m./l]	8,23	8,06	0,7–11,1
LH [mj.m./l]	4,13	4,35	0,8–7,6
Testosteron [ng/ml]	1,65	2,09	0,72–8,53
ACTH [pg/ml]	36	26,3	< 46
Kortyzol – profil [μg/dl]	6:00 — 8,2; 8:00 — 10,3; 20:00 — 1,1; 24:00 — 0,5	6:00 — 12,7; 8:00 — 12,1; 20:00 — 3,0; 24:00 — 0,5	Rano: 3,7–19,4; Wieczorem: 2,9–17,3

supresji hormonu wzrostu [GH, *growth hormone*] w teście doustnego obciążenia glukozą [OGTT, *oral glucose tolerance test*]) potwierdzono u chorego akromegalię. Nie stwierdzono dysfunkcji przysadki w zakresie pozostałych osi tropowych (tab. I). W MR przysadki stwierdzono obecność makrogruczolaka przysadki o wymiarach 1,4 × 1,5 × 1,5 cm, przylegającego do obu zatok jamistych, bez ucisku na skrzyżowanie wzrokowe. Nie stwierdzono objawów uciskowych na dnie oka. W ocenie pola widzenia stwierdzono zawężenie pola od góry w oku prawym, ale wynikało to z głębszego osadzenia gałki ocznej w oczodole. Z odchyień w pozostałych badaniach stwierdzono zaburzenia metaboliczne pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo oraz hipertrójglicydemii. W USG serca wykazano powiększenie wszystkich jam serca oraz aorty wstępującej oraz małą niedomykalność zastawki aortalnej. Stwierdzono również wole wieloguzkowe zamostkowe nietoksyczne, z nieznacznym przemieszczeniem tchawicy na wysokości Th1–3. Początkowo pacjent nie wyrażał zgody na leczenie operacyjne, w związku tym zdecydowano o włączeniu analogu somatostatyny — oktreotydu LAR, początkowo w dawce 20 mg, a następnie w maksymalnej dawce 30 mg domięśniowo co 28 dni. Po czterech miesiącach, po uzyskaniu zgody pacjenta na leczenie operacyjne, przeprowadzono konsultację neurochirurgiczną i w dniu 17.04.2015 r. przeprowadzono zabieg przezklinowego usunięcia makrogruczolaka przysadki w Klinice Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. W czerwcu 2015 roku pacjent był hospitalizowany w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu w celu oceny skuteczności leczenia. Kliniknie pacjent podawał znaczne ustąpienie zgłaszanych wcześniej dolegliwości, a zwłaszcza zwiększonej potliwości i bólu głowy. W badaniach stwierdzono prawidłową supresję wydzielania

GH w teście OGTT. Poziom IGF-1 był nieco powyżej górnej granicy normy (tab. I). Zaplanowano kontrolny MR przysadki. Dalsze postępowanie będzie zależne od wyniku MR przysadki i kontrolnego IGF-1 za dwa miesiące. Funkcje pozostałych osi przysadkowych są prawidłowe i pacjent nie wymaga żadnej substytucji hormonalnej. Zaplanowano również kwalifikację do zabiegu operacyjnego leczenia wola zamostkowego, na którą pacjent wyraził zgodę.

Z uwagi na fakt, że główne skargi chorego dotyczyły problemów stomatologicznych, podczas pierwszej hospitalizacji w Klinice zdecydowano o konsultacji stomatologiczno-ortodontycznej w celu uzyskania optymalnego planu leczenia. Podczas konsultacji pacjent wyraźnie podkreślał, że wcześniej jego twarz była mniej kwadratowa, a rysy bardziej subtelne. Spośród dolegliwości stomatologicznych chory uskarżał się na bóle i krwawienia dziąseł oraz rozchwianie zębów z szybko narastającą szparowatością. W przeprowadzonej ankiecie oceny jakości życia pacjent ocenił swój stan zdrowia jako dość dobry, swoje samopoczucie i kondycję fizyczną jako bardzo dobre.

W badaniu zewnątrzustnym stwierdzono u pacjenta znaczne wydłużenie odcinka szczękowego, co przemawia za otwartą konfiguracją podstaw szczęk. Według zasady Kollmana twarz chorego nie miała cech harmonii, a odcinki: czołowy (od punktu *trichion* do *ophryon*), nosowy (od punktu *ophryon* do *subnasale*) oraz szczękowy (od punktu *subnasale* do *gnathion*) wynosiły odpowiednio 78 mm, 81 mm i 87 mm (ryc. 1). Wskaźnik Garsona o wartości 80 wskazywał na cechy twarzy szerokiej, co potwierdził dodatkowo pomiar odcinka pomiędzy punktami *gonion* na żuchwie, którego wartość wyniosła 84 mm. W ocenie symetrii twarzy stwierdzono odchylenie w wymiarze poprzecznym z przesunięciem punktu *pogonion* o około 3 mm



Rycina 1. Odcinki twarzy według Kollmana



Rycina 3. Profil pacjenta



Rycina 2. Twarz pacjenta en face

w stronę lewą względem płaszczyzny strzałkowej  
pośrodkowej (ryc. 2).

Badanie profilu pacjenta wykazało znaczne uwy-  
puklenie czoła na wysokości łuków brwiowych świad-  
czące o nadmiernej pneumatyzacji zatok czołowych,  
co dodatkowo zostało potwierdzone na bocznym  
cefalogramie. Kierując się estetycznymi zasadami Ric-  
kettsa, ustalono doprzednią relację warg względem linii  
estetycznej E oraz cechy profilu wklęsłego z bródką  
o cechach prominentnych i wysuniętym punktem *po-  
gonion* (ryc. 3). Profil twarzowy opisano jako transfron-  
talny, skośny do przodu. Schodek wargowy według  
Korkhause wykazywał cechy dodatnie.

Badanie wewnątrzustne wykazało rozległe braki  
zębowe. Nieobecne były zęby 18., 17., 23., 27., 37.,  
47 i 48. Zarówno łuk górny, jak i dolny wykazywały  
cechy szparowatości. Nagryz poziomy był ujemny  
i wynosił 4 mm. Stwierdzono III klasę Angle'a po  
stronie prawej i lewej oraz III klasę kłową po stronie  
prawej (ryc. 4). Po lewej brakowało zęba 23., którego  
nieobecność w jamie ustnej potwierdzono na zdjęciu  
pantomograficznym, na którym stwierdzono za-  
trzymanie zęba 23. (ryc. 5). Wskaźnik intensywności



Rycina 4. Zdjęcia wewnątrzustne pacjenta



Rycina 5. Pantomogram



Rycina 6. Cefalogram pacjenta

próchnicy PUV wyniósł 15, aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej wyniósł 64. U pacjenta stwierdzono obecność siedmiu ubytków próchnicowych, kierując go na leczenie zachowawcze z wcześniejszymi procedurami profilaktycznymi, takimi jak usunięcie kamienia nazębnego (*scaling z polishingiem*) oraz instruktażem higieny jamy ustnej.

Zdjęcie pantomograficzne pacjenta wykazało znaczne poziome zaniki kości wyrostka zębodołowego zarówno szczęki, jak i żuchwy oraz znaczną szparowatość łuków. Stwierdzono zatrzymany kiel górny lewy oraz zmiany okołowierzchołkowe przy szczytach korzeni zębów 14. i 36. Ząb 36. zakwalifikowano do ekstrakcji, 14. wymagał zaś leczenia endodontycznego. Zaobserwowano obfite złoża kamienia poddziąsłowego wymagające wyżej wymienionych zabiegów higienizacyjnych oraz kiretaży. Kanał żuchwy miał przebieg nieregularny i na wysokości zęba 44. po stronie prawej i zęba 36. po stronie lewej stwierdzono rozetowate poszerzenie (ryc. 5).

Analiza cefalogramu potwierdziła znaczne powiększenie siodła tureckiego na skutek rozrostu guza przysadki oraz nadmierną pneumatyzację zatok czołowych. Kąt SNA wynosił  $79^\circ$ , kąt SNB  $84^\circ$ , a kąt ANB miał wartość  $-0,8^\circ$ , co świadczy o znacznym wysunięciu bródki i odwrotnej wzajemnej relacji szczęk. Kąt podstaw szczęki i żuchwy wynosił  $23,8^\circ$ , co potwierdza otwartą konfigurację obu tych kości (ryc. 6).

Leczenie ortodontyczne u badanego pacjenta zostało odroczone do czasu planowanej operacji przezkłonowego usunięcia gruczolaka, a następnie ocenie jej skuteczności. W przypadku braku pełnej skuteczności leczenia operacyjnego akromegalii, leczenie ortodontyczne można rozpocząć dopiero w momencie uzyskania kontroli aktywności choroby poprzez leczenie farmakologiczne.

## Piśmiennictwo

1. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol Metab (Oxf)* 1994; 41: 95–102.
2. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558–2573.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24: 256–259.
4. Dastalova S, Sonka K, Smahel Z i wsp. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J CranioMaxillofac Surg* 2003; 31: 80–87.



## Przypadek pacjentki z akromegalią skutecznie leczoną analogiem somatostatyny

Katarzyna Siewko, Danuta Jakubczyk, Anna Zielińska, Rafał Maciulewski, Anna Popławska-Kita, Maria Górka, Małgorzata Szlachowska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

Akromegalia jest przewlekłą chorobą związaną z nadmierną produkcją hormonu wzrostu. Nieleczona, prowadzi do zwiększenia śmiertelności chorych nawet o 30%. Wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie daje szansę przywrócenia oczekiwanej długości życia zbliżonej do populacji ogólnej. Leczeniem z wyboru jest zabieg operacyjny, najczęściej poprzedzony przygotowaniem farmakologicznym. W przypadku braku zgody na operację lub obecność przeciwwskazań do niej, alternatywą są analogi somatostatyny. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z akromegalią, której z powodu przeciwwskazań kardiologicznych do leczenia operacyjnego, włączono do terapii analog somatostatyny.

(Endokrynol Pol 2016; 67 (supl. B): 45–46)

**Słowa kluczowe:** akromegalia; analog somatostatyny

Kobieta J.Z. lat 64 (ur. 1944 r.), z wieloletnią cukrzycą typu 2 w wywiadzie powikłaną mikro- i makroangiopatią cukrzycową leczoną metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii, utrwalonym migotaniem przedsionków, niewydolnością krążenia w klasie III/IV według NYHA (*New York Heart Association*), nadciśnieniem tętniczym, po przebytych w 2001 roku udarze niedokrwiennym mózgu, od stycznia 2007 roku pozostawała pod opieką Poradni Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu wola guzkowego w stadium subklinicznej nadczynności. Z tego powodu w lutym 2007 roku otrzymała 600 MBq radioaktywnego jodu, bez konieczności substytucji L-tyroksyną. Podczas kontrolnej wizyty w Poradni w kwietniu 2008 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie rysów twarzy i obecność odcisków zębów na bocznych krawędziach języka. Pacjentka również zaobserwowała powiększenie dłoni i stóp. Wykonane wówczas badanie stężenia hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) w warunkach podstawowych wykazało stężenie 8,1 ng/ml (N: 0,06–5,0 ng/ml). Diagnostykę pogłębiono o test hamowania wydzielania GH 75 g glukozy, stwierdzając w czasie 0' stężenie GH 3,6 ng/ml, w czasie 60' GH 1,5 ng/ml oraz o badanie rezonansu magnetycznego (MR) celowanego na przysadkę mózgową. W badaniu obrazowym z 08.12.2008 roku stwierdzono obecność zlokalizowanego po stronie lewej w obrębie płata gruczolowego ogniska wielkości 6 × 5 × 8 mm o charakterze

gruczolaka, z prawidłowo zachowanym skrzyżowaniem nerwów wzrokowych i płatem nerwowym oraz symetrycznie ustawionym lejkiem. Chorą skierowano do kliniki endokrynologii w celu ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego. W trakcie hospitalizacji w okresie od 19.01.2009 roku do 24.01.2009 roku wykazano prawidłowe stężenie pozostałych hormonów tropowych przysadki (prolaktyny [PRL] 7,18 ng/ml [N: 1,2–29,93]; tyreotropiny [TSH] 0,4635 μj.m./ml [N: 0,35–4,9440]; adrenokortykotropiny [ACTH] 25,8 pg/ml [N: 7,2–63,3]; lutropiny [LH] 27,75 mj.m./ml [N: 15–62] i folikulotropiny [FSH] 51,77 mj.m./ml [N: 2,58–150,53]) i brak hamowania GH w teście z glukozą (0' 1,5 ng/ml, 60' 3,4 ng/ml, 120' 3,0 ng/ml). Na podstawie całości obrazu klinicznego ustalono rozpoznanie czynnej akromegalii. Po konsultacji neurochirurgicznej i anestezjologicznej chorą zdyskwalifikowano z zabiegu operacyjnego z powodu zbyt dużego ryzyka znieczulenia ogólnego (ASA III) wynikającego z chorób współistniejących, to jest niewydolności krążenia III/IV według NYHA oraz przebytego udaru niedokrwiennego mózgu. Do leczenia zachowawczego włączono preparat oktreotydu — oktreotydu LAR w dawce 20 mg co cztery tygodnie w postaci domięśniowej iniekcji. Po trzech miesiącach leczenia wykonano ambulatoryjnie badanie stężenia GH, które wynosiło 0,25 ng/ml, przy stężeniu IGF-1



Dr n. med. Katarzyna Siewko, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, e-mail: katarzynasiewko@o2.pl

(insulinopodobnego czynnika wzrostu 1; *insuline-like growth factor 1*) 147 ng/ml. Z uwagi na dobre efekty leczenia preparatem oktreotydu (zmniejszenie stężenia GH), zalecono kontynuowanie leczenia oktreotydem LAR w dawce 20 mg co cztery tygodnie. Wykonane w dniu 15.01.2010 roku kontrolne badanie MR przysadki mózgowej wykazało obecność mikrogruczolaka wielkości porównywalnej z badaniem poprzednim  $6 \times 5 \times 6$  mm. Kontrolne badanie stężenia GH wynosiło 0,474 ng/ml, a IGF-1 155 ng/ml. Chora do chwili obecnej pozostaje

w schemacie leczenia oktreotydem LAR w dawce 20 mg co cztery tygodnie. Wykonywane w kolejnych latach badania obrazowe nie wykazały progresji wielkości guza, a stężenia GH i IGF-1 utrzymują się nadal w granicach normy. Ponadto leczenie oktreotydem LAR nie wyłożyło na pogorszenie wyrównania metabolicznego ( $HbA_{1c}$  przez cały okres leczenia preparatem oktreotydu utrzymuje się w granicach 6,4–7%).

**Diagnoza — akromegalia kontrolowana analogiem somatostatyny**