



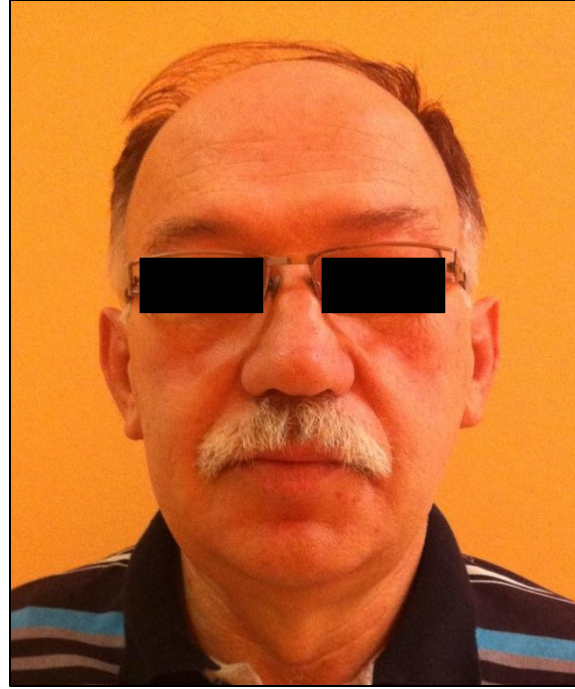
*Kurs Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego*

# **AKROMEGALIA**

***partner kursu: Novartis***

*(firma nie ma wpływu na zawartość merytoryczną)*

67-letni mężczyzna zgłosił się do Twojego gabinetu z objawami nadmiernego pocenia, bólu stawów. Jego lekarz rodzinny skierował go do Ciebie z uwagi na pogrubienie rysów twarzy i powiększenie rąk (pacjent nie może nosić obrączki, której rozmiary były wcześniej prawidłowe). Według relacji żony chrapie w nocy.



Na podstawie zgłaszanych objawów i wyglądu pacjenta podejrzewasz:

- Niedoczynność tarczycy
- Chorobę Cushinga
- Zespół Cushinga
- Akromegalię

Prawidłowa odpowiedź: akromegalię

## Komentarz

Akromegalię cechuje powiększenie twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrost tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych w następstwie nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (GH) przez gruczołak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych, w okresie po zakończeniu wzrastania.

Jakie badanie jest najlepszym testem przesiewowym w diagnostyce hormonalnej akromegalii?

- GH w OGTT
- IGF-1
- GH
- GHRH
- Somatostatyna

Wynik stężenia IGF-1 we krwi to 1488 ng/ml (norma: 90-360). Jakie badanie zlecisz w następnej kolejności?

- GH
- GH w OGTT
- MR przysadki
- TK głowy

Wyniki pomiarów stężenia GH w OGTT są następujące:

GH 0': 7,23 ng/ml [0,03 — 2,47]

GH 30': 4,56 ng/ml

GH 60': 5,37 ng/ml

GH 90': 4,20 ng/ml

GH 120': 5,63 ng/ml

Ten wynik jest:

- prawidłowy
- nieprawidłowy



# Prawidłowe odpowiedzi:

IGF-1

GH w OGTT

nieprawidłowy

## Komentarz

Najlepszym testem przesiewowym w diagnostyce akromegalii jest oznaczenie stężenia IGF-1 w surowicy krwi, którego wynik należy odnosić do norm właściwych dla wieku i płci. Złotym standardem diagnostycznym jest doustny test tolerancji glukozy, podczas którego poziomy GH mierzy się co 30 minut przez 2 godziny po doustnym obciążeniu 75g glukozy. U pacjentów z akromegalią nie obserwuje się fizjologicznego zahamowania uwalniania GH w odpowiedzi na doustne obciążenie glukozą. W związku z tym nie stwierdza się spadku poziomu GH do  $<0,4$  ng / ml w dowolnym momencie badania.

# Jakie jest Twoje postępowanie?

- Zaczynam leczyć pacjenta - diagnoza jest już ustalona
- Kieruję pacjenta na leczenie chirurgiczne
- Poszerzam diagnostykę w celu oceny możliwych narządowych powikłań choroby
- Zalecam pacjentowi powtórne oznaczenia hormonalne za pół roku

# Prawidłowa odpowiedź:

Poszerzam diagnostykę w celu oceny możliwych narządowych powikłań choroby

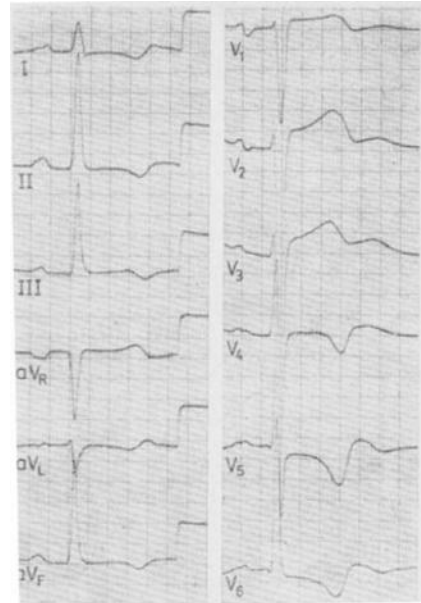
## Komentarz

Od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania akromegalii i podjęcia skutecznego leczenia zwykle upływa 4-10 lat, a chorzy narażeni są na długotrwałe oddziaływanie czynników wzrostowych (m. in. IGF-1), co jest przyczyną rozwinięcia się powikłań składających się na obraz kliniczny choroby. U osób z nieleczoną akromegalią śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego i chorób nowotworowych jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Stąd istnieje potrzeba poszerzenia diagnostyki o powikłania narządowe choroby.

Jakie badania kardiologiczne zaleciłbyś  
Twojemu pacjentowi w pierwszej kolejności?

- EKG
- Echo serca
- Próba wysiłkowa
- Rezonans magnetyczny serca

W wykonanym badaniu EKG (obraz poniżej) widoczne są zmiany charakterystyczne dla akromegalii:



- Przerost lewej komory
- Przerost prawej komory
- Przerost lewego przedsionka
- Przerost prawego przedsionka

Najczęstsza zmiana strukturalna serca w przebiegu akromegalii, której cechy uwidoczniono na poniższym obrazie z badania echo serca to:



- Kardiomiopatia rozstrzeniowa
- Kardiomiopatia przerostowa
- Stenoza aortalna
- Stenoza mitralna

# Prawidłowe odpowiedzi:

EKG

Przerost lewej komory

Kardiomiopatia przerostowa

## Komentarz

Z uwagi na towarzyszące akromegalii problemy sercowo-naczyniowe kontrolne badanie EKG i echo serca wskazane jest co rok.

Jakie badanie zalecisz swojemu pacjentowi w pierwszej kolejności, mając na uwadze zwiększone ryzyko nowotworzenia u pacjentów z akromegalią?

- Gastroskopię
- Tomografię komputerową klatki piersiowej
- Kolonoskopię
- RTG kręgosłupa



Prawidłowa odpowiedź:

Kolonoskopię

Komentarz:

Z akromegalią współistnieje często rak jelita grubego. W tej grupie pacjentów kolonoskopię należy wykonywać co 2-3 lata.

W wykonanym u Twojego pacjenta teście OGTT - glukoza 0' to 114 mg/dl, glukoza 120' wynosi 160 mg/dl. Jakie rozpoznanie stawiasz na podstawie tego testu?

- Wynik jest prawidłowy
- Nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo
- Upośledzona tolerancja glukozy
- Cukrzyca

Z powodu braku hamowania GH  $<0,4$  ng/ml stawiasz rozpoznanie akromegalii. Jaka jest najczęstsza przyczyna nadmiernego wydzielania GH prowadzącego do objawów akromegalii?

- Guz neuroendokryny oskrzela
- Ektopowe wydzielanie GH przez rakowiaka trzustki
- Gruczolak przysadki z komórek somatotropowych
- Prolactinoma

# Jakie badanie obrazowe zalecisz swojemu pacjentowi?

- TK głowy
- TK przysadki
- MR przysadki
- MR głowy

## Prawidłowe odpowiedzi:

Upośledzona tolerancja glukozy

Guczolak przysadki z komórek somatotropowych

MR przysadki

## Komentarz

Najczęstszą przyczyną akromegalii jest guz przysadki z komórek somatotropowych. Najlepszą metodą jego diagnozowania jest rezonans magnetyczny celowany na przysadkę.

# Jakie badanie okulistyczne zalecisz w pierwszej kolejności:

- Badanie dna oka
- Badanie pola widzenia
- Test Ishihary
- Badanie ostrości wzroku

# Prawidłowa odpowiedź:

Badanie pola widzenia

## Komentarz

W badaniu okulistycznym konieczna jest ocena pola widzenia. Makrogruczolaki z ekspansją ponadsiodłową mogą uciskać skrzyżowanie nerwów wzrokowych i powodować niedowidzenie połowicze dwuskroniowe.

W wykonanym badaniu USG widzisz następujący obraz? Co podejrzewasz?



- Wole proste
- Wole guzowate
- Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy
- Chorobę Gravesa-Basedowa



# Prawidłowa odpowiedź:

Wole guzowate

## Komentarz

Z uwagi na możliwość współistnienia schorzeń tarczycy oraz zwiększone ryzyko wola oraz raka tarczycy, u pacjentów z rozpoznaniem akromegalii badanie USG tarczycy należy wykonywać co 1-2 lata.

Z uwagi na zgłaszane przez pacjenta chrapanie zalecisz:

- Spanie na lewym boku
- Badanie polisomnograficzne
- Steryd donosowy
- NLPZ

# Prawidłowa odpowiedź

Badanie polisomnograficzne

## Komentarz

Badanie polisomnograficzne jest złotym standardem diagnostycznym w przypadku podejrzenia obturacyjnego bezdechu sennego, który może towarzyszyć akromegalii.

# Komentarz

- Śmiertelność pacjentów z akromegalią jest wyższa niż w populacji ogólnej głównie ze względu na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. W retrospektywnym badaniu populacyjnym wykazano, że obniżenie poziomu GH i IGF-1 wpływa na długość przeżycia.
- Celem terapii akromegalii jest:
  - (1) normalizacja stężenia GH i IGF-1 (według norm dla płci i wieku)
  - (2) ustąpienie związanych z chorobą objawów i leczenie powikłań narządowych
  - (3) zapobieganie efektowi masy guza w obrębie nerwów wzrokowych i innych ważnych struktur mózgowia
  - (4) ocena i leczenie współistniejących niedoborów hormonów przysadki

# Jakie leczenie zaproponujesz pacjentowi?

- Resekcję gruczołka drogą przezklinową
- Resekcją gruczołka drogą przezczaszkową
- Transfenoidalną resekcję gruczołka poprzedzoną podawaniem analogu somatostatyny przez 3-12 miesięcy
- Leczenie analogiem somatostatyny w celu uzyskania wyleczenia

Pacjent zdecydował się poddać leczeniu chirurgicznemu. W trakcie zabiegu transsfenoidalnej resekcji gruczolaka przysadki usunięto guza. Po jakim czasie od operacji wykonasz pierwsze badanie GH?

- Pierwszego dnia
- Po 3 tygodniach
- Po 12 tygodniach
- Po pół roku

# Po jakim czasie od operacji wykonasz pierwsze badanie stężenia IGF-1

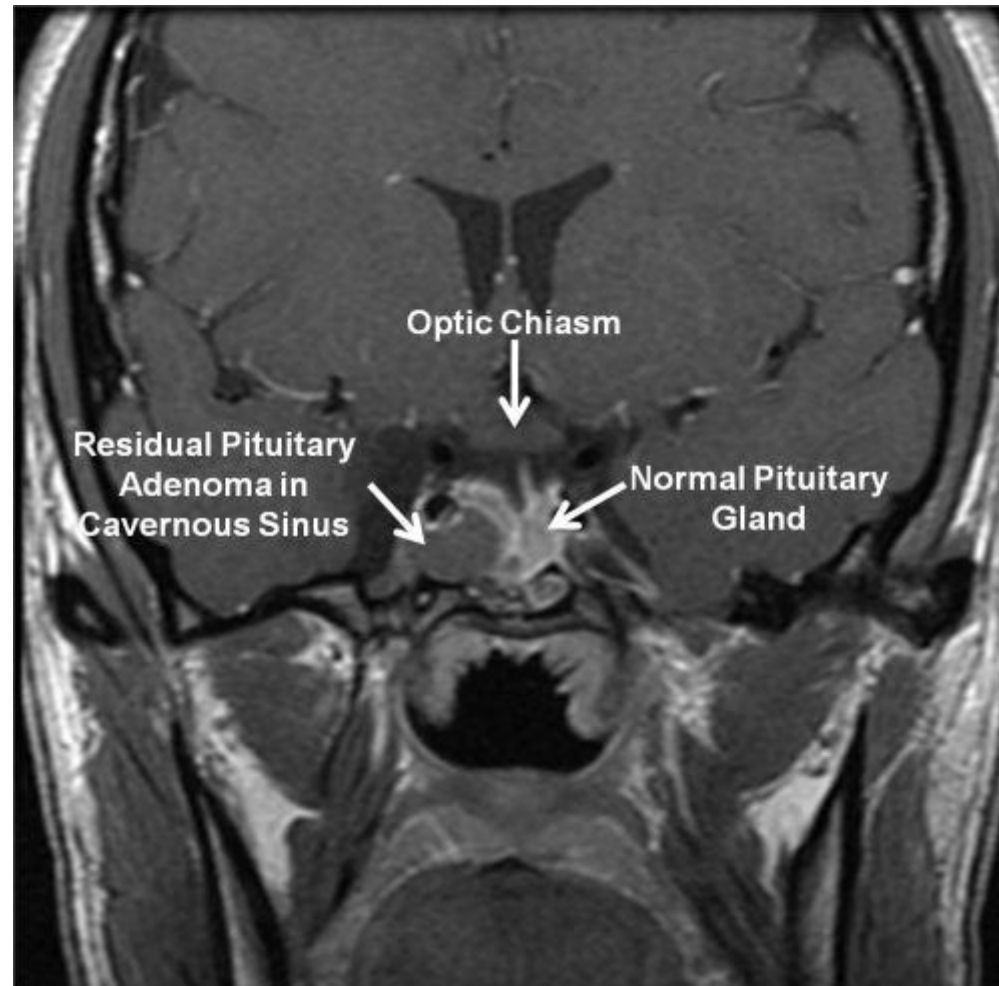
- Pierwszego dnia
- Po 3 tygodniach
- Po 12 tygodniach
- Po pół roku

## Prawidłowe odpowiedzi:

- Transfenoidalną resekcję gruczołaka poprzedzoną podawaniem analogu somatostatyny przez 3-12 miesięcy
- Transfenoidalną resekcję gruczołaka poprzedzoną podawaniem analogu somatostatyny przez 3-12 miesięcy
- Po 12 tygodniach



Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Pacjent nie rozwinął niedoczynności przysadki. Sześć tygodni po zabiegu czuje się znacznie lepiej, niemal zupełnie bezobjawowo. Kontrolny obraz MR jest następujący:



# Co robisz?

- Kieruję pacjenta na radioterapię
- Kieruję pacjenta na reoperację z uwagi na obecność guza
- Rozpoczynam leczenie farmakologiczne
- Czujnie obserwuję pacjenta

Zgodnie z oczekiwaniami, w wykonanym pooperacyjnie badaniu MR przysadki obecna resztkowa masa guza. Zatoka jamista jest wolna. GH na czczo wynosi obecnie 6,3 ng / ml (<2,5), a IGF-1 pozostaje podwyższony do 589 ng / ml (138-410). Jak dalej zamierzasz leczyć swojego pacjenta?

- Uznasz leczenie za zakończone
- Antagonistą dopaminy
- Agonistą dopaminy
- Analogiem somatostatyny
- Antagonistą receptora GH

Po roku leczenia Twój pacjent ma IGF-1 w normie dla płci i wieku. GH 2,8 ug/l (36,8 pmol/l) w OGTT – jak ocenisz ten wynik?

- Pacjent spełnia kryteria wyleczenia choroby
- Pacjent spełnia kryteria kontroli przebiegu choroby
- Pacjent nie spełnia kryteriów kontroli przebiegu choroby
- Pacjent spełnia kryteria progresji choroby

## Prawidłowe odpowiedzi:

- Rozpocznam leczenie farmakologiczne
- Analogiem somatostatyny
- Pacjent nie spełnia kryteriów kontroli przebiegu choroby

# Co robisz?

- Dołączam antagonistę dopaminy
- Dołączam L-tyroksynę
- Kieruję pacjenta na radioterapię
- Czekam i powtarzam badania za pół roku

# Prawidłowa odpowiedź:

Dołączam antagonistę dopaminy

## Komentarz

- W przypadku nieskuteczności analogów somatostatyny należy dodatkowo zastosować lek dopaminergiczny, antagonistę receptora GH (pegwisomant), wykonać reoperację guza lub w ostateczności rozważyć radioterapię.
- Pegwisomant - antagonist receptor GH został zatwierdzony przez FDA w 2003 roku w leczeniu akromegalii. Jest on podawany w postaci wstrzyknień podskórnych raz na dobę i jest szczególnie przydatny u pacjentów, u których występuje cukrzyca.

Po 3 miesiącach leczenia w nowym schemacie  
Twój pacjent ma IGF-1 w normie dla płci i wieku.  
GH 0,8 ug/l (36,8 pmol/l) w OGTT – jak ocenisz ten  
wynik?

- Pacjent spełnia kryteria wyleczenia choroby
- Pacjent spełnia kryteria kontroli przebiegu choroby
- Pacjent nie spełnia kryteriów kontroli przebiegu choroby
- Pacjent spełnia kryteria progresji choroby



# Co robisz?

- Włączam dodatkowo pegvisomat
- Podtrzymuję dotychczasową terapię
- Kieruję pacjenta na radioterapię
- Włączam dodatkowo lanreotyd

# Prawidłowe odpowiedzi:

Pacjent spełnia kryteria kontroli przebiegu choroby

Podtrzymuję dotychczasową terapię

## Komentarz

- Mimo iż kluczowym elementem leczenia akromegalii jest zabieg neurochirurgiczny, leczenie farmakologiczne jest często potrzebne na dwóch etapach choroby:
  - (1) jako przygotowanie do zabiegu celem zmniejszenia masy guza, poprawy jego konsystencji co ułatwia zabieg neurochirurgiczny oraz zmniejszenia obrzęku tkanek miękkich (redukcja objawów bezdechu sennego i ułatwienie procedury intubacji pacjenta do zabiegu) oraz
  - (2) po zabiegu celem kontroli nadmiernego wydzielania GH i IGF-1 oraz stabilizacji masy guza po niedoszczętnym zabiegu neurochirurgicznym.

W leczeniu farmakologicznym akromegalii uwzględnia się trzy główne grupy leków:

- 1) analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd i lanreotyd),
- 2) antagoniści receptora GH (pegvisomant) oraz
- 3) agoniści dopaminy (bromokryptyna i kabergolina).

- Ligandy receptora somatostatyny są uznawane za pierwszą linię wyboru, a leki te są zwykle dobrze tolerowane. Obecnie na rynku istnieją dwa analogi somatostatyny zatwierdzone przez amerykańską agencję ds. Żywności i leków (FDA) w leczeniu akromegalii: oktreotyd i lanreotyd. Skuteczność i profil działania ubocznego wydają się podobne w obu związkach.