

Akromegalie a medikamentózní léčba

Helena Šiprová, Miroslav Souček

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn

Akromegalie patří mezi vzácná a závažná onemocnění, základem její léčby je kombinace terapie chirurgické, radiační a medikamentózní. V práci se popisuje případ akromegalie diagnostikované před 10 lety ve stadiu, v němž byla možná již jen parciální resekce hypofyzárního tumoru. Přesto se podařilo dosáhnout dlouhodobé stabilizace stavu kombinací opakovaného chirurgického zákroku, radioterapie lineárním urychlovačem i Leksellovým gama nožem a medikamentózní léčby somatostatinovým analogem oktreotidem a blokátorem receptorů pro růstový hormon pegvisomantem. Dávka oktreotidu i pegvisomantu byla opakovaně měněna podle výsledků vyšetření hladiny IGF1, v současnosti je podáváno somatostatinové analogon Sandostatin LAR 30 mg jednou za 3 týdny a blokátor receptorů pro růstový hormon Somavert 20 mg denně. Přes přítomnost závažné choroby nemocný již po 10 let vede spokojený život. Náklady na finančně náročnou léčbu jsou z etického hlediska plně odůvodněné.

Klíčová slova: adenom hypofýzy – akromegalie – inzulin-like faktor 1 – medikamentózní léčba – oktreotid – pegvisomant

Akromegaly and pharmacotherapy

Summary

Acromegaly is a rare and serious disease. A successful and rational therapy of acromegaly ought to combine surgery, radiotherapy and pharmacotherapy. The submitted article presents a case of acromegaly that was only diagnosed at the stage when total pituitary adenoma removal was impossible. Even so, the long-term stabilisation of the disease was reached by way of repeated surgery through transfenoidal and transcranial approach, by linear accelerator radiation therapy and Leksell Gamma Knife radiotherapy and by pharmacotherapy with somatostatin analogon octreotide and growth hormone receptor antagonist pegvisomant. The octreotide and pegvisomant dosage has been repeatedly changed according to IGF1 levels. The contemporary somatostatin analogon Sandostatin LAR 30 mg is given once every 3 weeks and the growth hormone receptor antagonist Somavert 20 mg is applied daily. Despite this serious disease, the patient has already been living contentedly for 10 years. From the ethical point of view, the financials costingness of the therapy should be considered as reasonable.

Key words: acromegaly – insulin-like factor 1 – octreotide – pegvisomant – pharmacotherapy – pituitary adenoma

Úvod

Akromegalie patří mezi vzácná onemocnění [1] a v praxi lékař své znalosti čerpá především ze zkušeností druhých. Jde přitom o chorobu, u které má včasné zahájení komplexní léčby pro osud nemocného rozhodující význam.

K akromegalii vede nadměrná tvorba růstového hormonu po uzavření růstových štěrbin dlouhých kostí [2]. Anatomickým podkladem akromegalie je zpravidla adenom hypofýzy, diagnostikovaných adenomů hypofýzy přitom zřetelně přibývá [3,4].

K projevům akromegalie patří nejen zvětšování akrálních částí těla, ale také vnitřních orgánů, včetně jater a srdce. Důsledkem koncentrické hypertrofie myokardu je relativní insuficience srdečních chlopní, diastolická i systolická dysfunkce a srdeční nedostatečnost [5,6]. Retence sodíku vede ke zvýšení objemu extracelulární te-

kutiny a mnohdy i k arteriální hypertenzi. K závažným komplikacím neléčené nebo nedostatečně léčené akromegalie patří diabetes mellitus způsobený zvýšenou inzulinovou rezistencí, poruchy lipidového metabolismu, hyperkalciurie, artropatie a psychické změny, zejména deprese. Deformity skeletu hlavy spolu s otokem a následným zvětšením měkkých tkání vedou nezdědka k útlaku horních cest dýchacích a ke spánkové apnoe obstrukčního typu [7]. Tlak adenomu na optické chiasma bývá příčinou poruch periferního vidění, někdy i bitemporální hemianopsie. K nápadným projevům onemocnění patří změny vzhledu obličeje, včetně růstu dolní čelisti.

Přestože choroba začíná nenápadně, pro její zjištění bývají rozhodující klinické příznaky [8]. Diagnózu je ovšem nezbytné potvrdit biochemickým vyšetřením [9]. Růstový hormon je během dne vylučován v pulzech, jeho sérová hladina proto kolísá [10]. Pro akrome-

galii svědčí zejména zjištění, že v průběhu dne hladina růstového hormonu neklesá pod stanovenou hodnotu (za hraniční se obvykle považuje hodnota 0,4 µg/l) [11].

V praxi a při screeningu se osvědčilo zejména vyšetřování inzulin-like faktoru 1 (IGF1). Vylučování IGF1 nepodléhá změnám v průběhu dne, zjištěnou hodnotu je pak třeba porovnat s normou platnou pro daný věk a pohlaví. Sledování hladiny IGF1 se osvědčilo také jako cenný ukazatel účinnosti léčby akromegalie [12].

Za rozhodující kritérium pro stanovení diagnózy akromegalie je považován orální glukózový toleranční test, při kterém se sleduje současně kromě glykemie také hladina růstového hormonu. Při akromegalii nedochází po zatížení glukózou k jinak zjišťovanému poklesu hladiny růstového hormonu < 0,4 ng/ml [13].

Pro morfologický průkaz adenomu hypofýzy je metodou první volby magnetická rezonance, při její kontraindikaci indikujeme CT vyšetření.

Při léčbě akromegalie je zpravidla potřeba kombinovat více terapeutických postupů [14]. Základem léčby je chirurgický zákrok [15,16], který při přítomnosti hormonálně aktivního rezidua bývá zpravidla doplňován radioterapií [17], u nás nejčastěji Leksellovým gama nožem [18,19]. Stále významnější místo v terapii akromegalie však zaujímá léčba medikamentózní [20]. Nejdostupnějším, pacienta i zdravotní pojišťovnu nejméně zatěžujícím přípravkem je dopaminergní agonista kabergolin. Při podávání kabergolinu nemocným s hladinou IGF1 > 750 ng/l však lze očekávat jen minimální úspěch

[21], kabergolin se ovšem osvědčil v kombinací léčbě se somatostatinovými analogy.

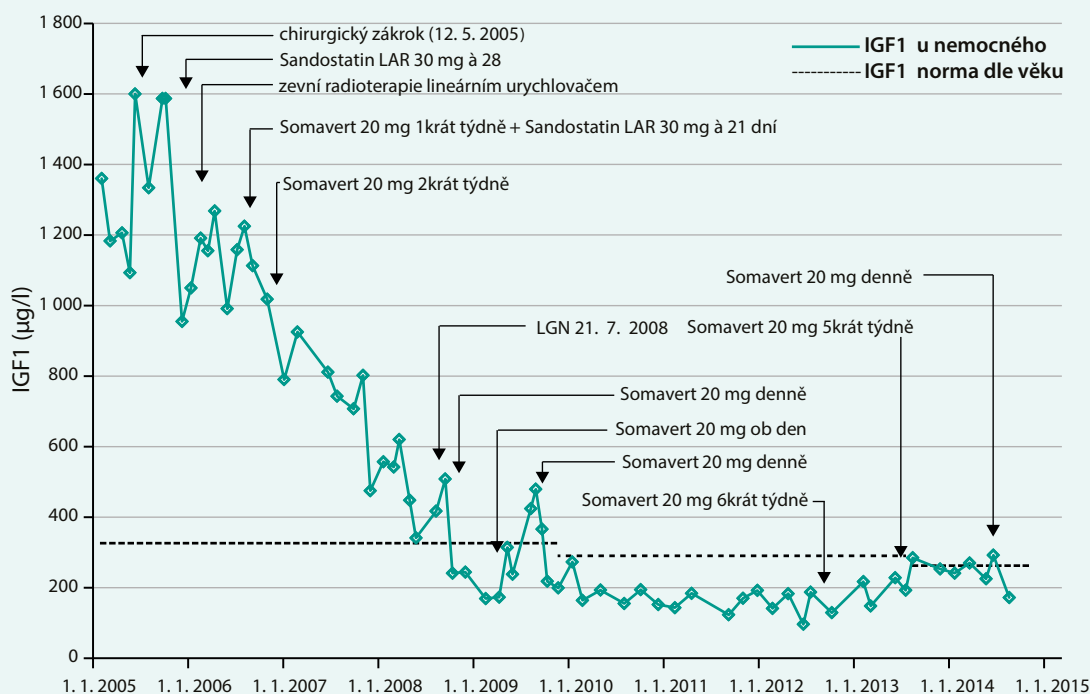
U hormonálně aktivnějších tumorů jsou indikována depotní somatostatinová analoga oktreotid (Sandostatin LAR) a lanreotid (Somatulin Autogel), podávaná v přibližně 4tydenních intervalech, nejvhodněji hluboko subkutánně [22,23]. Nejúčinnějším lékem hormonálně aktivní akromegalie je blokátor receptorů pro růstový hormon pegvisomant (Somavert) podávaný podkožně, jde ovšem o léčbu finančně náročnou. Účinnost léčby pegvisomantem se sleduje podle poklesu hladiny IGF1, stejného kritéria se používá při rozhodování o dávkách i frekvenci podávání léku [24]. Předpokladem úspěšné léčby je dobrá spolupráce s nemocným [25].

Kazuistika

V roce 2002, ve svých 23 letech, navštívil pacient svého praktického lékaře pro bolesti hlavy. Byl předán do péče neurologa, kterého pak bez zřetelného subjektivního zlepšení navštěvoval po 2 roky. Neurologický nález byl přitom fyziologický, stejně tak výsledek oftalmologického vyšetření a CT vyšetření hlavy. V téže době byl pacient ošetřován na ortodoncii pro předkus dolní čelisti a rozestup zubů.

V listopadu roku 2004 se nemocný zmínil při konverzaci se svou známou lékařkou, která nebyla jeho lékařkou ošetřující, že si musí jít koupit nové lyžařské boty, protože se mu od předchozí zimy opět zvětšily nohy. Lékařka doporučila vyloučit akromegalii. Internista, na

Graf. Terapie nemocného s přihlédnutím k hladině IGF1



kterého se nemocný obrátil, indikoval RTG vyšetření lebky, při kterém se zjistilo zvětšení tureckého sedla. Internista nemocného odeslal k podrobnějšímu vyšetření do endokrinologické ordinace II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

Ze záznamu o prvním ošetření v endokrinologické ambulanci dne 3. 2. 2005 vyjímáme: nápadně zvětšené ušní boltce a rty, prodloužená dolní čelist se zřetelnými mezizubními mezerami, zvětšené dlaně s prodlouženými a zesílenými prsty na rukou, nemocný nedokáže sundat prsten. Výrazně zvětšené nohy, boty č. 49. Jinak byl interní fyzikální nález fyziologický. Sérová hladina růstového hormonu byla 104 mU/l, IGF1 1 360 µg/l, ostatní laboratorní nález bez pozoruhodností.

Vyšetření magnetickou rezonancí uskutečněné 12. 4. 2005 prokázalo tumor adenohypofýzy o velikosti 4 × 5 × 3 cm, který zcela vyplňoval zvětšenou sellu a vpravo parasellárně zasahoval až do střední jámy lební. Nádor se šířil také presellárně a suprasellárně a vpravo elevoval spodinu pravého frontálního laloku i ventrální polovinu III. komory. Do expanze byl zcela zavzat pravý karotický sifon.

Nemocný byl odeslán ke konzultaci na Neurochirurgickou kliniku ÚVN v Praze – Střešovicích, kde se 12. 5. 2005 uskutečnil chirurgický zákrok z transfenoidálního přístupu. Nález umožnil pouze parciální výkon, proto se 15. 5. 2005 přistoupilo k chirurgickému výkonu z transkraniálního přístupu. Ani tentokrát se však nepodařilo odstranit celý nádor, zejména pro útlak okohybného nervu nádorovými hmotami a pro rezidua nádoru kolem cév subarachnoideálně. Bezprostředně po operaci došlo k ptóze pravého horního víčka.

Ke známým poklesu hormonální aktivity tumoru po operaci nedošlo, v době od 22. 5. 2005 do 24. 9. 2005 se hodnoty IGF1 pohybovaly od 1 093 do 1 587 µg/l (graf). V září roku 2005 byla proto na endokrinologické ambulanci II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně zahájena léčba somatostatinovými analogy oktreotidem, byl podáván Sandostatin LAR 30 mg ve 4týdenních intervalech.

V Masarykově onkologickém ústavu v Brně v době od 1. 11. 2005 do 9. 12. 2005 proběhla radioterapie lineárním urychlovačem v celkové ložiskové dávce 52 Gy. V průběhu radioterapie se objevily prudké bolesti hlavy, které ustoupily po zvýšení dávek kortikoidů, došlo však k rozvoji diabetes mellitus.

Při kontrolním vyšetření magnetickou rezonancí se v květnu roku 2006 zjistilo zmenšení adenomu na 22 × 34 × 33 mm, přetrvávaly však vysoké hodnoty IGF1 (1 268 µg/l), od července roku 2006 se proto Sandostatin LAR podával ve 3týdenních intervalech. Současně se započalo s léčbou blokátorem receptoru pro růstový hormon pegvisomantem, byl aplikován Somavert 20 mg. S přihlédnutím k výsledkům vyšetření hladiny IGF1 se injekce Somavertu podávaly zpočátku jednou týdně a od listopadu roku 2006 2krát týdně. Při této léčbě došlo k postupnému poklesu IGF1 z 1 018 µg/l (30. 10. 2006) až na 400 µg/l (11. 6. 2008).

Norma pro věk pacienta přitom činila 329 µg/l, a byla tedy i nadále překračována. Možnost reoperace byla při chirurgickém konziliu vyloučena, proto se 21. 7. 2008 uskutečnila radioterapie Leksellovým gama nožem. Ozářené residuum měřilo 17 × 25 × 18 mm.

Hladina IGF1 se sice dále snížila, stále však lehce přesahovala hodnoty normy. Od září roku 2008 se proto přistoupilo k denní aplikaci Somavertu v dávce 20 mg a pokračovalo v podávání Sandostatinu LAR jednou za 3 týdny. Hladina IGF1 se rychle normalizovala a 9. 10. 2008 činila 241 µg/l. Pokus o snížení Somavertu na 20 mg každý 2. den byl však neúspěšný, došlo k opětovnému zvýšení hladiny IGF1 nad normu (v srpnu roku 2009 činila 479 µg/l). Od té doby až do současnosti je Somavert aplikován v dávce 20 mg 5krát až 7krát týdně, a to podle hladiny IGF1. Nemocný při léčbě příkladně spolupracuje.

V srpnu roku 2014 je nemocnému aplikován pegvisomant (Somavert 20 mg) denně a pokračuje se v podávání okreotidu (Sandostatin LAR 30 mg) ve 3týdenních intervalech (graf). Kromě toho již od parciální resekce hypofyzárního tumoru v roce 2005 pacient pro pooperační hypopituitarismus užívá hydrokortizon, fludrokortizon, levotyroxin a testosteron undekanoát. Diabetes mellitus je od roku 2008 kompenzován dietou.

Při vyšetření 18. 8. 2014 udává nemocný diplopii, poruchy koncentrace, zvýšenou únavnost a občasné bolesti hlavy, pro které na doporučení neurologa užívá antiepileptika. V objektivním fyzikálním nálezů dominují příznaky akromegalie, přetrvává ptóza pravého víčka. Jinak je interní nález fyziologický. Pacient příkladně akceptoval všechny náročné požadavky léčby, své zdravotní problémy dobře zvládá, věnuje se charitě i komunální politice. Zavedená kombinovaná terapie vytváří nemocnému již po 9 let příznivé podmínky pro aktivní život. Ekonomická náročnost medikamentózní léčby je eticky odůvodněná.

Diskuse a závěr

Akromegalie je onemocnění závažné, avšak léčitelné. S potíženími, které by mohly vést ke zjištění choroby, se nemocný dostavil k lékaři 2 roky před rozpoznáním nemoci. Při nedostatečném efektu léčby je třeba opakovaně zvažovat správnost stanovené diagnózy, indikace náročnějšího vyšetřovacího postupu může být ve svém důsledku ekonomicky výhodná. Při zjištění choroby v chirurgicky radikálně léčitelném stádiu lze očekávat celkově nižší náklady na zdravotní péči, než které přináší dlouhodobá farmakoterapie. Nemocný přitom nemůže být znevýhodněn jen proto, že se chorobu nepodařilo dříve rozpoznat.

Popsaný případ napovídá, že ke zlepšení osudu nemocných s akromegalií přispěje především zvýšené povědomí lékařů o akromegalii. Terapii akromegalie řídí endokrinolog, její včasné zjištění však předpokládá spolupráci lékařů mnoha oborů. Podmínkou úspěšné medikamentózní léčby je získání spolupráce nemocného. Ukázalo se, že při náležité argumentaci s nákladnou léčbou souhlasí také představitelé zdravotní pojiš-

ťovny. V zájmu rovnocenného postavení občanů v péči o zdraví by ovšem moderní, i když finančně náročná léčba měla být poskytována všem nemocným, u kterých jsou předpoklady na zlepšení zdraví.

Literatura

- Mercieca C, Gruppetta M, Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur J Intern Med* 2012; 23(8): 206–207.
- Kršek M. Akromegalie a gigantismus. *Postgrad Med* 2011; 4: 360–372.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3): 377–382.
- Beckers A. Higher prevalence of clinically relevant pituitary adenomas confirmed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3): 290–291.
- Wang JW, Li Y, Mao ZG et al. Clinical applications of somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Patient Preference and Adherence* 2014; 8: 43–51.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25(1): 102–152.
- Davi MV, Carbonare LD, Guistina A et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5): 533–540.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 540398. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1155/2012/540398>>.
- Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(1): R31–R41.
- Sala A, Ho KK. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007; 10(2): 165–172.
- Souček M (ed). *Vnitřní lékařství*. Vol 2. Grada: Praha 2011. ISBN 978–80–247–2110–1.
- Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007; 10(2): 173–179.
- Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006; 83(3–4): 200–204.
- Marek J. Hypofyzární adenomy – kam směřuje léčba na počátku 21. století? *Vnitř Lék* 2010; 56(7): 690–694.
- Guinto G, Abdo M, Zepeda E et al. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. *Int J Endocrinol* 2012(2012): 306094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/306094>>.
- Sala E, Ferrante E, Locatelli M et al. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: Experience of the last three decades. *Hormones (Athens)* 2014; 13(1): 95–103.
- Rim CH, Yang DS, Park YJ et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and complications. *Radiat Oncol J* 2011; 29(3): 156–163.
- Ježková J, Marek J, Hána V et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly-long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(5): 588–595.
- Liščák R, Ježková J, Marek J. Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 2013; 24(4): 509–519.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(4): 243–248.
- Marek J. Současné možnosti a perspektivy léčby akromegalie. *Čas Lék Čes* 2014; 153(3): 131–136.
- Espinosa de los Monteros AL, Carrasco CA, Albarrán AA et al. The role of primary pharmacological therapy in acromegaly. *Pituitary* 2014; 17(Suppl 1): S4–S10.
- Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. Tumor Shrinkage With Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1282–1290.
- van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1589–1597.
- Delemer B, Chanson P, Foubert L et al. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(5): 791–797.

MUDr. Helena Šiprová

✉ helena.siprova@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 15. 9. 2014

Přijato po recenzi 20. 10. 2014