

sú exprimované z jediného morfológického bunkového typu) alebo plurimorfne (rôzne hormóny sú exprimované morfológicky divergentnými bunkami) (5). Najčastejšie hormonálne asociácie sú s prolaktínom a rastovým hormónom. Z 20 popísaných prípadov ACTH-RH PHA sa u 11 pacientov klinicky prezentovali akromegalické príznaky, 2 pacienti mali Cushingovu chorobu, u 3 bola prítomná pituárna apoplexia, zatiaľ čo len 4 pacienti boli s klinickými príznakmi akromegálie a Cushingovej choroby (3). Histologicky boli u 19 pacientov hypofýzárne adenómy pozostávajúce z dvoch odlišných bunkových populácií, iba v 1 prípade bol dôkaz jednej bunky produkujúcej ACTH aj RH. Klinické prejavy PHA vyplývajú jednak zo samotného rastu tumoru a sú to bolesť hlavy, poruchy zrakových nervov, pri supraselárnom raste s následnými výpadkami zorného poľa. Na druhej strane sú prejavy vyplývajúce z hypersekrécie konkrétnych hypofýzových hormónov. V prípade našej pacientky išlo o ACTH-RH sekréciu a dominovali prejavy Cushingovej choroby. Pre CS je charakteristický vzostup telesnej hmotnosti s centripetálnou distribúciou tuku, ukladanie tuku na krku (tzv. býčia šija), v oblasti tváre (tzv. mesiačikovitá tvár). Môže byť prítomné aj ukladanie tuku v mediastíne, alebo epidurálne v miešnom kanáli (s možnými neurologickými prejavmi). Súčasne často dochádza k úbytku svalovej hmoty najmä v oblasti koreňových svalov. Pri CS môžu byť kožné zmeny ako purpurové strie, pletora tváre, známky hirsutizmu, akné, alopecia (u žien), zhoršené hojenie rán. Z kardiovaskulárnych prejavov býva prítomná hypertenzia, ktorá vzniká ako následok spoluúčasti nadbytku glukokortikoidov na pôsobenie mineralokortikoidov a katecholamínov. Z ďalších príznakov CS môže byť v klinickom obraze amenorea, hypofunkcia gonád, osteoporóza, psychické zmeny (emočná labilita, depresívne ladenie, afektívne poruchy, celková únavnosť, výpadky pamäti, poruchy koncentrácie), poruchy glukózovej tolerancie až diabetes mellitus (6). Diagnostika je založená na klinickom obraze, laboratórnych a zobrazovacích vyšetreniach. V laboratórnych parametroch nachádzame poruchu glukózovej tolerancie, polyglobúliu, leukocytózu, lymfopéniu, trombocytózu. Môže byť prítomná hypokalémia a alkalóza. V moči stanovujeme voľný močový kortizol za 24 hod (vysoké hladiny u CS), sérový kortizol v diurnálnom profile (8:00, 16:00, 20:00, 24:00 hod), ktorý má narušený cirkadiálny rytmus u CS a bazálne hladiny ACTH v sére (7). V diferenciálnej diagnostike CS využívame supresívne dexametazónové testy (1 mg, 2 mg a 8 mg dexametazónovú blokádu). V lokalizačnej diagnostike využívame MR hypofýzy a CT nadobličiek. U pacientov s adenómami vylučujúcimi ACTH je primárnou terapiou transsfenoidálna operácia. Chirurgická liečba Cushingovej choroby dosahuje 91 % mieru remisie u mikroadenómov, ale u pacientov s makroadenómami klesá až na 65 % (8). Približne 10–20 % dospelých má po 10 rokoch rekurenciu (8). Rádioterapia je určená pacientom, ktorí sú po resekcii subtotalne resekovani, alebo zostávajú nadmerným sekrétorom. Pooperačná stereotaktická rádioterapia dosiahla remisiu u približne 68 % pacientov s CS (9). Pri čakani na účinky rádioterapie môžu byť indikované inhibítory adrenálnej steroidogenézy (adrenostatiká – ketokonazol a metyrapon, adrenolytikum – mitotan). Ketokonazol je derivát imidazolu inhibujúci steroidogenézu, používaný ako antimykotikum. V indikácii CS začíname dávkou 400 mg denne, účinné dávky sú väčšinou v rozmedzí 3krát 200–400 mg denne. Časté nežiaduce

účinky sú gastrointestinálne (nauzea, zvracanie) a kožné (rash, alopecia). Najzávažnejším je hepatotoxicita. U mužov môže podávanie ketokonazolu viesť k poklesu libida a k vzniku gynekomastie. U Cushingovej choroby je možnosťou liečby aj pasireotid, ktorý priamo pôsobí na kortikotrofovú adenómovú bunku a sekréciu ACTH (10). Pasireotid sa viaže na somatostatínové receptory okrem 4. podtypu. Efektom liečby pasireotidom je zníženie hladiny voľného močového kortizolu o viac ako 50 % u 50 % pacientov a jeho normalizácia u 25 % pacientov (11). Ešte lepšie výsledky sú dosiahnuté pri súčasnej terapii s kabergolínom (normalizácia hladín voľného močového kortizolu až v 53 %) a s ketokonazolom (normalizácia v 88 %) (12). Najzávažnejším nežiaducim efektom liečby je hyperglykémia, poruchy glukózovej tolerancie a vznik alebo zhoršenie diabetes mellitus (až v 73 % prípadov) (13). V prípade nedostupnosti liekov, alebo pri ich intolerancii sa môže navrhnúť bilaterálna adrenalectómia. Vzhľadom k včasnej diagnostike a následnej liečbe akromegálie u našej pacientky nedošlo k rozvoju klinickej symptomatológie ochorenia. U akromegálie sa klinický obraz rozvíja postupne v priebehu niekoľkých rokov až desaťročí. Medzi najčastejšie príznaky a symptómy ochorenia patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia, artralgie, cefalea, slabosť, syndróm karpálneho tunela a poruchy zraku (14). Diagnostika sa zakladá na potvrdení vysokej hladiny rastového hormónu, najmä jeho nesupresibilite v orálnom glukózovom tolerančnom teste ako aj vysokej hladine IGF-1. Zo zobrazovacích vyšetrení má dominantné postavenie MR hypofýzy. Pri liečbe adenómov vylučujúcich RH je transsfenoidálna chirurgia prvotnou terapiou. Efekt transsfenoidálnej chirurgie u akromegalikov s mikroadenómami je 85–90 % a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy (15). Na Slovensku a v Českej republike podľa údajov z registra sellárnych tumorov (RESET) sú výsledky horšie. Normalizácia hladín IGF-1 u 81 % pacientov po chirurgickej liečbe po 3 mesiacoch bola prítomná u 54,5 % mikroadenómov a 42,4 % makroadenómov (16). Pooperačná rádioterapia (lineárny urýchľovač alebo Leksellov gamma nôž) sa vykonáva pre čiastočne resekované nádory alebo keď hladiny RH zostávajú pooperačne zvýšené. Nástup účinku tejto liečby môže trvať aj niekoľko rokov. Analógy somatostatínu (SSA) sú liečbou prvej línie pre pacientov s akromegáliou. Ich predoperačné podávanie môže zvýšiť úspešnosť samotného chirurgického zákroku (17). Dlhodobo pôsobiace formy oktreotidu a lanreotidu pôsobia najmä na somatostatínové receptory 2. typu a majú podobnú účinnosť (18, 19). Dlhodobo pôsobiace formy oktreotidu sa používajú v dávkach 20–30 mg i. m. 4 týždne, lanreotid v dávke 60–120 mg s. c. 4 týždne. Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1 sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20–70 % (20). V nedávnej metaanalýze bol publikovaný účinok SSA na normalizáciu hladín RH u 55 % liečených pacientov a na normalizáciu hladín IGF-1 u 56 % liečených pacientov, bez významného rozdielu medzi jednotlivými typmi SSA (21). Účinnosť liečby lanreotidom pri normalizácii hladín RH u novodiagnostikovaných, neliečených pacientov bola iba 40 % (22, 23). Zníženie objemu nádoru o viac ako 20 % sa pozorovalo u 75 % pacientov liečených s dlhodobo pôsobiacim oktreotidom a u 54,1 % liečených lanreotidom, ale s rôznym trvaním sledovania (23, 24). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečby SSA patria dyspeptické ťažkosti, najmä hnačky a cholelitiáza. S pokračujúcou liečbou väčšinou intenzita