

Neurochirurgická léčba je metodou volby v léčbě akromegalie. V centrech specializovaných na operace hypofýzy je dosaženo vyléčení u asi 85 % mikroadenomů a 40–50 % makroadenomů (14, 15).

Pokud nedojde k úplné resekci tumoru a normalizaci hormonální aktivity, pak je našem pracovišti obvykle v závislosti na lokalizaci a velikosti rezidua indikována reoperace nebo radiační léčba.

Na našem pracovišti indikujeme radioterapii, nejčastěji stereotaktickou radiochirurgii, při pooperačním reziduu tumoru hypofýzy, vzácně jako léčbu primární. Do uplatnění efektu radioterapie (medián doby normalizace je cca 4,5 roku) je nutné podávat k normalizaci hormonální aktivity medikamentózní léčbu.

Medikamentózní léčba je obvykle indikována u pacientů s přetrvávající hormonální aktivitou po chirurgické léčbě. K dispozici jsou tři skupiny léků: dopaminergní agonisté, analoga somatostatinu a blokátor receptorů pro růstový hormon.

Z dopaminergních agonistů se v léčbě akromegalie využívá kabergolin, který je dostatečně účinný jen u pacientů s mírnou aktivitou akromegalie.

V léčbě hormonálně aktivní akromegalie se používají somatostatinová analoga 1. generace – depotní formy oktrotidu (Sandostatin LAR) a lanreotidu (Somatulin Autogel), které se váží a působí především prostřednictvím somatostatinového receptoru typu 2 a 5. Mezi nežádoucí účinky patří břišní dyskomfort a průjem v prvních dnech po aplikaci, nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vznik cholecystolitiázy (až u 30 % léčených pacientů). Normalizace koncentrací IGF-I je dosaženo u 17–35 %, podstatného snížení velikosti tumoru u cca 75 % pacientů (16). U části pacientů rezistentních na léčbu somatostatinovými analogy 1. generace je možné zvážít podávání somatostatinového analoga 2. generace pasireotidu, který má výrazně vyšší afinitu k somatostatinovým receptorům typu 5, 1 a 3. Jeho nevýhodou je častý vznik poruchy glukózové tolerance až diabetu mellitu (16–18).

U pacientů rezistentních k léčbě somatostatinovými analogy, resp. kombinované léčbě somatostatinovými analogy a dopaminergními agonisty je indikována léčba blokátorem receptorů pro růstový hormon – pegvisomantem (Somavert). Pegvisomant je podáván nejčastěji v kombinaci se somatostatinovými analogy, vzácněji samostatně. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hepatopatie s elevací jaterních enzymů, ve většině případů pouze tranzitorní (19).

Cushingova choroba

Cushingova choroba je označení pro centrální ACTH – dependentní formu Cushingova syndromu, který vzniká v důsledku nadprodukce ACTH hypofýzou (hypofyzárním adenomem). Jedná se o nejčastější příčinu endogenního Cushingova syndromu. Cushingova choroba se vyskytuje častěji u žen oproti mužům, přibližně v poměru 4 : 1.

Pro klinický obraz Cushingovy choroby je charakteristické komplexní postižení celého organismu projevující se vzestupem hmotnosti a případně vznikem obezity. Obezita má typický charakter, jedná se o tzv. centripetální či viscerální obezitu, dále dochází k akumulaci tuku v obličeji (tzv. měsícovitý obličej) a na zadní straně krku (tzv. býčí šíje). Naproti tomu končetiny jsou tenké, což je kromě odlišné distribuce tukové tkáně způsobené i atrofií svalů. Dalším rysem je tenká, snadno

zranitelná kůže se sklonem k snadné tvorbě modřin. U cca 50 % pacientů se vyskytují široké, tmavě fialové strie, nejčastěji na břiše. Do klinického obrazu patří i porucha menstruačního cyklu až amenorea a infertilita u žen, pokles libida u mužů, časté jsou psychické změny ve smyslu emoční lability, afektivní poruchy nebo deprese. U pacientů je zvýšené riziko infekčních onemocnění a jejich komplikací. Častým nálezem je úbytek kostní hmoty – osteopenie až osteoporóza. Pacienti s aktivní Cushingovou chorobou mají oproti běžné populaci výrazně zvýšenou morbiditou a mortalitu, a to především v důsledku kardiovaskulárního postižení. U většiny pacientů je přítomna arteriální hypertenze, porucha glukózové tolerance či diabetes mellitus a dyslipidemie. Kromě uvedených faktorů se na zvýšeném kardiovaskulárním riziku podílí i hyperkoagulační stav se zvýšenými hladinami faktoru VIII, faktoru IX, von-Willebrandova faktoru a zvýšením tvorby trombinu (20).

Diagnostika Cushingovy choroby – ACTH produkujícího adenomu hypofýzy se opírá o potvrzení přítomnosti autonomní nadprodukce kortizolu a průkazu zdroje nadprodukce ACTH v hypofyzárním adenomu. Při laboratorním vyšetření je pro autonomní nadprodukcí kortizolu charakteristická nedostatečná suprese ranního sérového kortizolu v dexamethasonovém testu s nízkou dávkou dexamethasonu (hodnota ranního kortizolu > 50 nmol/l), porušení cirkadiánní variability sérového kortizolu, respektive chybění nočního poklesu (noční sérový kortizol ve 24 hod > 150 nmol/l), alternativou je stanovení koncentrace kortizolu ve slinách (noční kortizol ve slinách > 9 nmol/l) anebo zvýšené vylučování volného močového kortizolu. Vzhledem k variabilitě sekrece a vylučování kortizolu se doporučuje vycházet nejméně ze dvou nezávislých stanovení.

Pro ACTH dependentní formu Cushingova syndromu svědčí normální nebo zvýšená koncentrace ACTH (ACTH > 10 pg/ml).

V diferenciální diagnostice ACTH dependentních forem Cushingova syndromu, tedy v odlišení hypofyzární a paraneoplastické (ektopické) nadprodukce ACTH se uplatňují dynamické testy (dexamethasonový test s vysokou dávkou dexamethasonu (8 mg)), desmopresinový test, kortikoliberinový (CRH) test. Nejspolehlivější metodou je katetrizace obou sinus petrosi inferiores (SPI). Při simultánních odběrech krve z SPI a periferních žil svědčí pro Cushingovu chorobu poměr mezi hodnotami ACTH z periferie a SPI > 2 basálně a > 3 po stimulaci CRH (kortikoliberinem) či při nedostupnosti desmopresinem.

Součástí vyšetřovacího postupu je provedení magnetické rezonance se zaměřením na hypofýzu. ACTH produkující adenomy hypofýzy jsou většinou mikroadenomy a na MR jsou prokazatelné asi u 60 % pacientů. Je nutné vést v patrnosti, že ložiskové léze < 6 mm jsou na MR hypofýzy náhodně zjišťovány u 10 % dospělé populace. Stanovení správné diagnózy Cushingovy choroby může být obtížné a často vyžaduje vyšetření na specializovaném pracovišti.

Neurochirurgická léčba je metodou první volby v léčbě Cushingovy choroby. Ve specializovaných centrech je po operačním výkonu dosaženo hormonální normalizace u 80–90 % pacientů s mikroadenomy a přibližně 50 % pacientů s makroadenomy (21). Radiační léčba je obvykle metodou druhé volby léčby u ACTH produkujících adenomů hypofýzy, nejčastěji bývá používána stereotaktická radiochirurgie. U Cushingovy choroby je medián dosažení hormonální normalizace