

Az acromegalia korai felismerésének jelentősége

Valkusz Zsuzsanna dr.¹ ■ Tóth Miklós dr.² ■ Boda Judit dr.³
Nagy Endre dr.³ ■ Julesz János dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A szerzők a korai diagnosztika és kezelés fontosságát hangsúlyozva tekintik át az acromegalia epidemiológiáját, jellegzetességeit, tünettannát és szövődményeit. Az acromegalia ritka és többnyire sporadikus betegség, melynek hátterében a növekedési hormon (GH) túlzott termelése áll. Jellemzőes külső morfológiai eltéréseket okoz (főként az arcon és a végtagokon), amelyekhez funkcionális szervkárosodások is csatlakoznak. Prevalenciája: 40–125 eset/1 millió lakos. Elsősorban középkorú felnőttek betegsége (átlagéletkor: 40 év, férfiak és nők egyaránt érintettek). Lassú kialakulása miatt az acromegalia kezdete és a diagnózis megállapítása között rendszerint 7–10 év telik el. Prognózisát a szív- és érrendszeri, reumatológiai, légzőszervi és anyagcsere-szövődményei határozzák meg. Az acromegalia mortalitása 2–4-szerese az átlagos népességhez viszonyítva, és kezelés nélkül a betegek élettartama átlagosan 10 évvel rövidül meg. Az elhalálozás leggyakoribb okai a szív- és érrendszeri események, a légzőszervi megbetegedések és a malignus társbetegségek. A hatékony terápia megkezdése előtt fennálló betegség időtartama a szövődményes halálhoz jelentős mértékben növeli. A korai diagnózis és a hatékony kezelés mielőbbi megkezdése kiemelt fontosságú a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése érdekében. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 696–702.

Kulcsszavak: acromegalia, növekedési hormon, gigantizmus

The importance of early diagnosis of acromegaly

The authors review the historical and epidemiological aspects, clinical features and complications of acromegaly while emphasizing the importance of the early diagnosis and treatment. Acromegaly is a rare and mostly sporadic disorder due to excessive production of growth hormone. It is characterized by progressive somatic disfigurement (mainly involving the face and extremities) and systemic manifestations. The prevalence is estimated between 40 and 125 cases/million. Generally, it is diagnosed in middle-aged adults (mean age 40 years, men and women equally affected). Due to its insidious onset and slow progression, acromegaly is often diagnosed 7 to more than 10 years after its onset. The disease has cardiovascular, rheumatological, respiratory and metabolic consequences which highly determine its prognosis. Acromegaly is associated with a number of complications resulting in a two- or four-fold increase of mortality and a decrease of life expectancy by about 10 years. The major causes of death include cardiovascular and cerebrovascular events, respiratory diseases and malignancies. The duration of the disease before the introduction of effective therapy may be a major predictor of increased mortality mainly due to complications. The early diagnosis is important for timely commencement of treatment and for prevention of serious complications of the disease. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 696–702.

Keywords: acromegaly, growth hormone, gigantism

(Beérkezett: 2011. március 16.; elfogadva: 2011. március 31.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Az acromegalia kifejezést elsőként 1886-ban *Pierre Marie*, francia neurológus és endokrinológus használta, aki a betegségről írott dolgozatában az acromegalia klinikai jellegzetességeinek máig érvényes leírását adta [1]. Görög eredetű orvosi szakszó, az akron (fn. végtag, testvég) és a megasz (mn. nagy) elemekből áll, és a testvégek kóros megnagyobbodását jelenti. Pierre Marie még úgy tartotta, hogy a hypophysis megnagyobbodása a többi testrész, illetve zsiger megnagyobbodásához hasonló részjelensége a betegségnek, és 1886 után csak fokozatosan vált világossá, hogy a hypophysis megnagyobbodása az oka és nem a következménye a betegségnek. Később az is kiderült, hogy az acromegalia és a gigantizmus hasonló betegségek, a közöttük lévő különbséget csak az eltérő életkori kezdet okozza. 1909-ben *Harvey Cushing* írta le először, hogy az acromegalia klinikai tünetei a daganat eltávolítását követően visszafejlődnek, jelezve ezzel a betegség etiológiáját és potenciális kezelési lehetőségét is [2, 3]. A 19. század végén és a 20. század elején a legtöbb ismeret az esetleírásokból és az acromegaliás vagy híres óriások post mortem vizsgálatából származik. A betegség jellegzetesen lassan kialakuló tüneteket, megjelenésbeli elváltozásokat okoz. Az esetek többségében növekedési hormont (GH) termelő jóindulatú agyalapimirigy-daganat áll a háttérben [4], ami ritkán örökklődő megbetegedés része lehet (familiaris acromegalia [5], MEN-1-szindróma [6]). Közleményünkben egy – sajnos nem kivételesen – későn diagnosztizált acromegaliás beteg kórtörténetét ismertetjük vázlatosan, majd bemutatjuk az acromegalia legfontosabb epidemiológiai vonatkozásait, tünettáit és szövdményeit.

Esetismertetés

A 60 éves nő 2009 májusában jelentkezett háziorvosi, majd belgyógyászati beutalást követően a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Kardiológiai Intézetében.

Körelőzményében tünetmentes epekövesség és nem kezelt hypertonia szerepeltek. Felvétele napján heves fulladásra ébredt, dyspnoéja miatt a területileg illetékes tüdőgondozó intézethez fordult, ahol – hangos holosystolés zöreje miatt – a beteget kardiológiai kivizsgálásra utalták. Echokardiográfián mitralis ínhúrruptura és III-IV. súlyosságú mitralis billentyűelégtelenség igazolódott, normális balkamra-üregi átmérő, illetve a normálist meghaladó ejekciós frakció mellett. Felvételekor keringése és légzése kompenzált volt, kis-közepes fizikai terhelésre nem fulladt. Hasi panaszja nem volt. Szájszáradásra panaszkodott és elmondta, hogy hangja az utóbbi években mélyebb lett. Az utóbbi fél évben hat kilogrammot fogyott. Régebben dohányzott (napi 8–12 szál cigaretta), amit egy hónapja elhagyott.

A beteg felvételekor feltűnt acromegaliás külleme, testsúlya: 72 kg, testmagassága: 175 cm volt. Pajzsmirigy jelentősen nagyobb. A 4. bordaközben, bal olda-

lon parasternalisan 5/6-os holosystolés, a bal axilla felé vezető zöreje volt hallható. A laboratóriumi vizsgálatok nem mutattak ki lényeges eltérést, mellkasröntgen normális volt, a hasi ultrahang epekövességen kívül egyéb eltérést nem észlelt. Sella-röntgen-felvételen az átlagosnál tágabb, ép kontúrú sella látszott.

Szívkatéteres vizsgálat során jobb domináns coronariarendszer, ép LAD és RCA mellett a CX középső szakaszán hosszú falegyenetlenség volt látható. Transoesophagealis echokardiográfia mitralis ínhúrrupturát, mitralis mellső vitorlaperforációt, jelentős mitralis regurgitációt, pulmonalis hypertenziót írt le.

Pajzsmirigy-ultrahangvizsgálattal jelentősen nagyobb lebenyek látszóttak, szerkezetük durva, göbös. Az isthmus is kiszélesedett. A nyaki nagy erek oldal felé enyhén diszlokáltak, környezetükben és mindkét oldalon a mandibula szögletben reaktív nyirokcsomók, a legnagyobb jobb oldalon, 23 mm-es.

Endokrinológiai konzílium alkalmával sella-MRI-vizsgálatot és a folyamatban levő szérumszintű növekedési faktor-1 (IGF-1) -vizsgálatot kívül további hormonmeghatározásokat javasoltunk. A szívsebész a mitralis billentyű műtétjét sürgősnek ítélte. A másnap megtörtént műtét során a beteg 31 mm-es ATS mechanikus műbillentyűt kapott, a tricuspidalis billentyűt de Vega szerint plasztikázták. A beteget marfarinkezelésre beállítva bocsátották otthonába.

Endokrinológiai szakrendelésünkön 4 hónap múlva jelentkezett; időközben leletei megérkeztek: szérumszintű IGF-1: 521,4 µg/L (referenciaérték: 54,6–185,7), GH: 16,05 µg/L (referenciaérték: <10,7), szérumszintű kortizol reggel 8 órakor: 183,5 nmol/L (referenciaérték: 260,0–720,0), ACTH reggel 8 órakor: 23,8 ng/L (referenciaérték: <75), TSH: 21,8 mU/L (referenciaérték: 0,3–4,2), fT3: 4,3 pmol/L (referenciaérték: 2,4–6,3), fT4: 7,4 pmol/L (referenciaérték: 12,0–22,0). Az LH a reprodukciós életkori normális tartomány felső határán, FSH-, ösztrogén-, progeszteron-, prolaktinszintek nem feltűnően, illetve normálisak voltak. A primer hypothyreosis és a nagy strúma miatt l-tiroxin kezelést kezdtünk. Az MRI-felvételeken a hypophysisben 14×13×10 mm-es, az ép mirigyállománynál alacsonyabb jelintenzitású, a kontrasztanyagot kevésbé halmozó térfoglalás látszott. A folyamat betejedte a jobb sinus cavernosusba. A daganat a sellabemenetből elődomborodott, az infundibulumot balra diszlokálta, és a chiasmát megemelte.

Öt hónappal később transnasalis transspenoidalis feltárásból az adenomát reszekálták, a szövettani vizsgálat eosinophilejtes hypophysisadenomát igazolt. A posztoperatív szakban nasalis liquorrhoea miatt luminalis drént alkalmaztak, majd a liquorrhoea végleges megszüntetéséhez plasztikai műtétre volt szükség.

Műtét után 6 héttel a szérumszintű GH: 3,60 µg/L, IGF-1: 236,0 µg/L, kortizol: 311,2 nmol/L volt.

Fél évvel később a szérumszintű GH: 0,5 µg/L, IGF-1: 205,3 g/L, tiroxinsubsztitúció alatt a szérumszintű TSH,

-fT4, -fT3 normalizálódott, a szérumkortizol 247,8 nmol/L, a szérum elektrolit szintek és a vesefunkciós paraméterek normálisak voltak. Hormonpótlásként egyedül l-thyroxinra volt szükség.

Az acromegalia epidemiológiája

Az acromegalia a ritka endokrinológiai betegségek csoportjába tartozik. Egy-két évtizeddel ezelőtti adatok alapján a betegség prevalenciáját 3–4 beteg/1 millió lakosnak tartották [7]. A modern diagnosztikai eszközök (CT-, MRI-, hormonvizsgálatok) egyre elterjedtebb alkalmazásának köszönhetően a betegséget egyre gyakrabban ismerik fel. Számos országban, illetve szűkebb területi egységben (Spanyolország, az angliai West Midlands, Belgium Liege megyéje) nemzeti, illetve regionális acromegaliaregisztert állítottak fel [8, 9, 10]. Több vizsgálat 40–90/1 millió lakos prevalenciát talált, a legmagasabb értéket Belgiumban (125/1 millió lakos) jelentették [9]. Ennek ellenére a betegséget – még a leggazdagabb egészségügyi ellátottságú országokban is – aluldiagnosztizálnak, illetve gyakran későn felismertnek találják. New York két kórházában 1980 és 2006 között nem változott a későn felismert, illetve szövődményekkel jelentkező acromegalia gyakorisága [11].

A betegség férfiakat és nőket egyforma gyakorisággal érinti, a felismert betegek átlagéletkora 44 év [12].

Az epidemiológiai vizsgálatok többsége a betegség etiológiájával kapcsolatban nem informatív, azonban egy legújabb, Olaszországból származó vizsgálatban azt találták, hogy a jobban iparosított körzetben jóval magasabb az acromegalia prevalenciája [13].

Az acromegaliás betegek standard mortalitási rátáját (SMR) a legtöbb vizsgálatban emelkedettnek, 1,0–3,0-szorosnak találják [14]. Egy 2008-ban publikált, 16 vizsgálat metaanalízisét tartalmazó vizsgálatban az acromegalia SMR-je 1,72 (95% CI: 1,62–1,83) volt [15]. Az acromegaliás betegek mortalitásáért 60%-ban cardio- és cerebrovascularis okok, 25%-ban a légzőrendszer betegségei, 15%-ban malignus betegségek felelősek [7]. Az acromegaliás betegek fokozott mortalitásának az eredménye a betegek mintegy 10 évvel rövidebb várható élettartama.

Az acromegaliás szövődmények megértésében és a kezelési célértékek meghatározásában *Bates és mtsai*

1993-as közleménye mérföldkő volt. Megállapították, hogy azoknak a kezelt acromegaliás betegeknek, akiknek az utolsó mért szérum-GH-koncentrációja <2,5 ng/ml volt, a mortalitása már nem különbözött az átlagnépességétől [16]. Az újabb tanulmányokban az acromegaliás betegek utolsó ismert IGF-1-koncentrációja és a mortalitás közötti összefüggést is vizsgálják. Érdekes módon az IGF-1 és a mortalitás közötti kapcsolat lazább, mint a GH és a mortalitás közötti összefüggés [14, 17].

Az acromegaliához köthető cerebrovascularis mortalitás magasabb volt azokban a betegekben, akiknél a kezelés során radioterápiát (is) alkalmaztak [14].

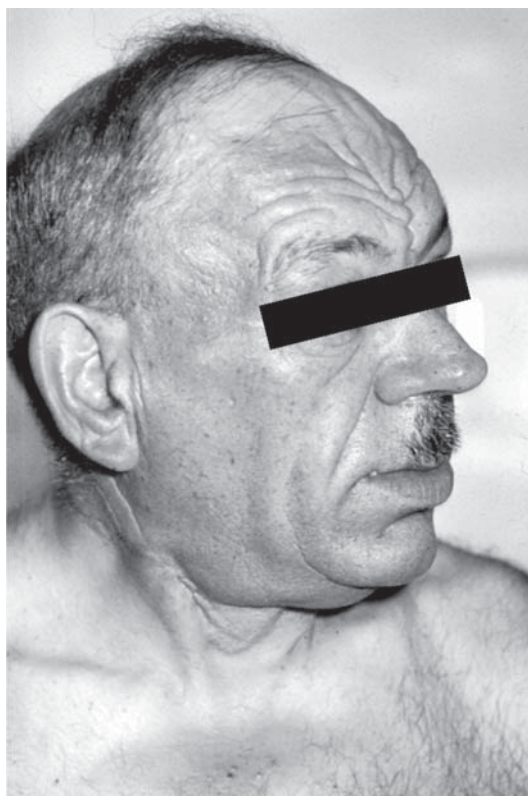
Az acromegalia fokozott mortalitását befolyásoló tényezők: a tünetek fennállásának ideje a diagnózis megállapítása előtt, a betegség időtartama, az idősebb életkor és a diagnózis idejére már kialakult komplikációk. A növekedési hormon hiperszekréció gátlása, a hypertonia és a szívbetegségek korai kontrollja csökkenti a mortalitást. Késedelem a diagnózisban durvább skeletális elváltozásokhoz és maradandó kóros szisztémás eltérésekhez vezet [18, 19].

Klinikai tünettan

A klinikai tünetek fokozatosan alakulnak ki (*1. táblázat*). A diagnózis gyakran éveket, évtizedeket késhet a betegség valódi kezdetéhez képest. A kezdeti jelek lehetnek nem specifikus tünetek: fáradékonyság, izzadás és musculoskeletalis fájdalom. Gyanakodjunk acromegaliára, ha az arccsontozat megvastagodik vagy a végtagok növekednek. A növekedési hormon túltermelése serkenti a májban az IGF-1 képződését, amely felelős az acromegalia legtöbb klinikai tüneteért, a végtagok és a lágy szövetek növekedéséért. A legfeltűnőbb jellegzetesség az arc megváltozása: a szemöldökerez megvastagodása, az orr szélesedése, és az alsó előharapás. Gyakran hasznos a régi fényképek átnézése is a változások felismerésére. A betegek jobban hasonlítanak egymásra, mint a családtagjaikra. A megnagyobbodott kéz, láb, durva arcvonások mellett jellegzetes a macroglossia és a fogak közti rések szélesebbé válása (*1., 2. ábra*). A betegek 50–80%-a kellemetlen szagú (egérszagú) izzadásról panaszkodik. Nagy izomzatuk ellenére valójában gyengék és fáradékonyak, aminek hátterében myopathia állhat. A sellából

1. táblázat | A GH/IGF-1 túltermelés hatásai [23,11]

| | |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lágyyszövet- és bőrelváltozások | végtagnövekedés, bőrvastagodás, acanthosis nigricans, túlzott verejtékezés |
| Cardiovascularis elváltozások | ventricularis hypertrophia, aszimmetrikus kamrai septum hypertrophia, diastolés dysfunctio, aritmiák, hypertonia, endothelialis dysfunctio |
| Metabolikus eltérések | diabetes mellitus, csökkent glükóztolerancia, kóros éhomi glükóz koncentráció, inzulin rezisztencia, lipid-eltérések, nitrogén retenció |
| Respiratórikus elváltozások | felső légúti obstrukció, macroglossia, alvási apnoe, légzési zavarok |
| Csont és ízületi eltérések | megvastagodott porcok, arthropathia, osteopenia, arthritis, alagút szindróma |
| Egyéb endokrin eltérések | multinodularis golyva, ritkán hyperthyreosis, hypercalciuria, hypogonadismus, reprodukciós zavarok |



1. ábra | Acromegaliás férfi. Homlokán vaskos redők: cutis gyrata (az ilyen beteg mintha az agytekervényeit kívül – a homlokán, illetve a fejtetőn – hordaná). Nyakán göbös golyva műtétjének hege (Troell–Junet-szindróma: acromegalia + struma nodosa + diabetes mellitus). A szegedi endokrin osztály archívumából

leggyakrabban felfelé növekvő hypophysistumor homloktáji fejfájást és látótérkiesést (kezdetben a vörös, külső-felső kvadránsban) okozhat [20, 21, 22].

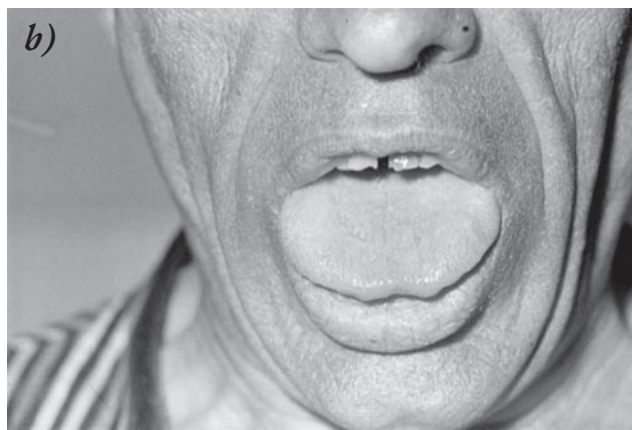
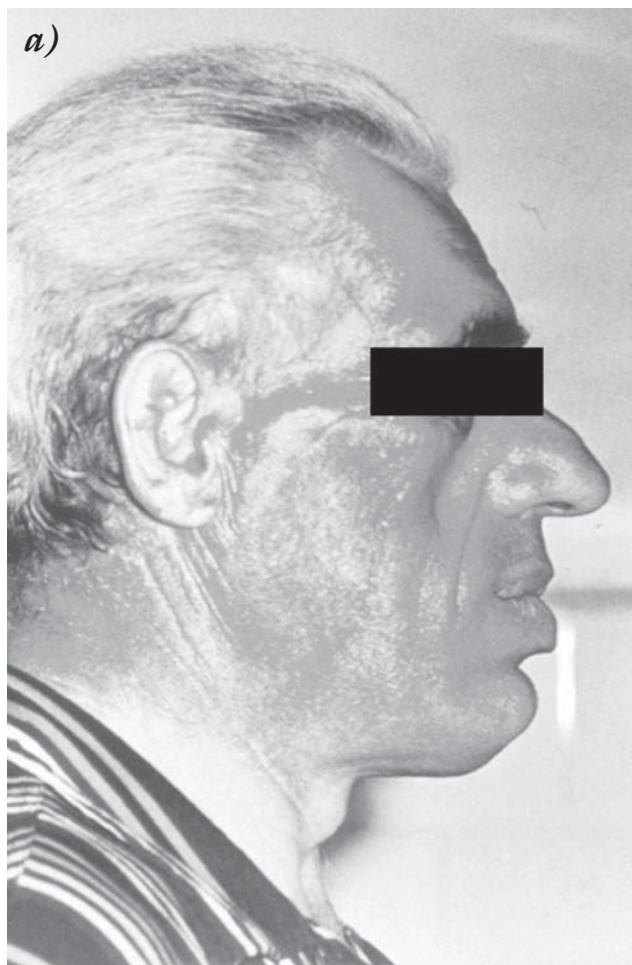
A hypophysisdaganat növekedésének leggyakoribb következményei

A hypophysisdaganat térfoglaló jellegéből következően – a környező struktúrák károsodása, vongálása miatt – gyakori tünet a fejfájás, látászavar, látótérkiesés. Hyperprolactinaemiát okozhat a hypophysisnyél sérülése mellett az is, hogy a GH mellett a daganat prolactint is termelhet. A nem tumoros hypophysis károsodása, kompressziója centrális hypothyreosist, hypogonadizmust, hypadreniát okozhat. A daganat oldalirányú terjedésekor a sinus cavernosus képletei sérülhetnek (III, IV, V, VI agyidegek különböző mértékű károsodása).

Az acromegalia szövődményei

Cardiovascularis rendszer

A modern hatékony kezelések bevezetése előtt (az 1970-es évekig) az acromegaliás betegek 80%-a halt meg 60 éves kora előtt valamilyen cardiovascularis szövődményben, de ezt követően is 2–3-szoros volt a kardiális



2. ábra | Acromegaliás férfi a) jellegzetes profilja. b) A fogak közötti tág dehiscencia. A nagy nyelv szélén a fogsor tartós benyomatot hagyott. A szegedi endokrin osztály archívumából

halálozás. Egyre több irodalmi adat szól amellett, hogy az acromegaliás cardiomyopathia specifikus strukturális és funkcionális elváltozás. A szív hypertrophiája idősebb betegek esetén 90%-ban a bal és a jobb kamrát is érinti, és ez a betegség hosszú idejű meglétét bizonyítja. A fiatal (30 év alatti) normális vérnyomású acromegaliás betegek 20%-ánál találtak kardiális rendellenességet, ami azt bizonyítja, hogy a rövid idejű GH-túltermelés is

képes strukturális elváltozásokat okozni. A koncentrikus kamrafal-vastagodást a myocyták növekedése okozza, de a kamra ürege még sokáig nem növekszik. A myocardium biopsziás vizsgálatokban a leggyakoribb eltérés az interstitialis fibrosis, ami 8-szorosa a mitralis stenosisos betegekben észleltek, és ez mind a szerkezetet, mind a működést károsítja. A mononukleáris sejtek infiltrációs mintája a nekrosis nélküli multifokális myocarditisre emlékeztet. Ezt a myocyták 450-szeres apoptózisa okozza. A myocytapoptózis a betegség idejének fennállásával egyenesen, az ejekciós frakcióval fordítottan arányos. 3–7 éves acromegaliás múlt esetén a 40 év alatti betegek 54%-ában mutathatók ki a balkamra-hypertrophia echocardiográfiás jellegzetességei. Ez az elváltozás a 41–60 év közötti betegek esetén és 5–15 év acromegaliás anamnézissel már 70%. A kardiális hypertrophia kamratágulat nélkül a betegség korai jellemzője: a legtöbb echocardiográfiás vizsgálat a bal kamra normális szisztolés és kóros diasztolés funkcióját igazolja. Előfordulási gyakorisága kezeletlen esetben 30%. Izotópos angiográfiával a terhelés utáni ejekciós frakció csökkenése a betegek 73%-ában (40 éves kor alatt 40%-ában) figyelhető meg. Súlyosabb és gyakoribb a ritmuszavar előfordulása is. Az aritmia előfordulása a bal kamra tömegével, és nem közvetlenül a GH-szinttel függ össze. A hypertoniás és diabeteses betegekben alakulnak ki a legsúlyosabb szívfunkciós eltérések. Hypertonia a betegek kétharmadában jelentkezik, kialakulásának patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. A lehetséges okok között a GH antinatriureticus hatása miatti nátriumretenciót, volumenexpánziót, továbbá a szimpatikus idegrendszer hiperaktivitását tartják számon. A vascularis növekedési faktorok direkt hatása is bizonyított. A korai diasztolés elváltozások reverzibilisek lehetnek a sikeres kezelés után, de nincs már javulás a bal kamrai szisztolés funkciózavarban. Az utóbbi időben derült fény a sérült endothelium miatti vasodilatációra, amelyhez fokozott szimpatikus vasoconstrictio társul. Nem tisztázott, hogy ezért milyen mértékben felelős az inzulinrezisztencia vagy az emelkedett GH/IGF-1 szint [24, 25].

Légzőrendszer

Az acromegaliás betegek légzőszervi megbetegedéseinek oka összetett. Légzési zavart okozhat a felső légutak beszűkülése, a lágy szövetek duzzanata, orrpólipok, macroglossia, a mellkas deformitása, tüdőtágulat. A mortalitás 25%-áért a respiratorikus szövődmények a felelősek, ami háromszorosa a normális populációénak. Jellemző az obstruktív alvási apnoe (20–80%) és a nappali aluszékonyság. A csökkent respiratorikus funkció kevésbé vizsgált terület acromegaliában, és a csökkent tüdőelaszticitáson túl a mellkasfal csontos vázána és izomzatának eltérései is felelősek kialakulásáért. A tüdővolumen növekszik a férfiak 81%-ában, a nők 56%-ában, míg a betegek 80%-a szubklinikus hypoxiá-

ban szenved. A GH és az IGF-1 serkenti a tüdősejtek és az izomsejtek proliferációját. Az éjszakai horkolás és az alvási apnoe miatt gyakorta panaszkodnak a betegek. Az elhízás, az acromegalia és a hypothyreosis hajlamosít az alvási apnoéra, amely ismétlődő hypoxiát és hypercapniát okoz. Az első fázis az egyszerű horkolás, amelyet a lágy szájpad rezgése okoz, és nem zavarja sem a beteg ventilációját, sem az alvását. A második fázis a felső légúti rezisztencia szindróma, amely légzési nehézségekhez, töredezett éjszakai alváshoz és nappali alvásokhoz vezet. A legsúlyosabb fokozatban felső légúti obstrukció alakul ki. Ez jelentős ventilációs zavarral jár, amelynek apnoés fázisai polyszomnografiával is regisztrálhatók. Alvási apnoénak nevezzük a légzés legalább 10 sec-ig tartó kimaradását, ami az oxigén-szaturáció mintegy 4%-os csökkenését eredményezi. Egy alvási óra alatt 5 ilyen (apnoés-hypopnoés) epizód esetén obstruktív alvási apnoét diagnosztizálunk. A átlagpopulációban is ismert, hogy az alvási apnoe hajlamosít ischaemiás szívbetegségre, aritmiára, hypertoniára és cerebrovascularis történésekre, amint ez acromegaliában is megfigyelhető. Az acromegalia hatásos kezelése (akár sebészi, akár gyógyszeres) javíthatja az obstruktív alvási apnoét [26, 27].

Anyagcsere

A GH nagy hatású inzulinantagonista. A kialakuló inzulinrezisztencia következtében nem ritka az acromegaliás betegek között a diabetes mellitus (19–56%), a csökkent glükóztolerancia, a hyperlipidaemia és a hypercalciuria. A hypercholesterinaemia előfordulása hasonló az átlagos népességéhez, míg a hyperlipidaemia 2–3-szor gyakoribb. A fehérje-anyagcsere kevésbé vizsgált terület, mint a szénhidrát- és lipidmetabolizmusé. A GH növeli az izomtömeget és fokozza a nitrogénretenciót, indirekt és direkt úton hat a hepatikus és lokális IGF-1-termelésre, valamint a veseműködésre. A glomerulális hyperfiltráció jellegzetes elváltozás acromegaliában [28].

Csont-izületi és neuromuscularis rendszer

Az acromegaliás csontelváltozások okozzák talán a legjelentősebb funkcionális károsodásokat és az életműködés legsúlyosabb romlását. A betegek 20–50%-ának van nagyzületi és axiális arthropathiája (a hát- és a terhordó ízületek degeneratív osteoarthritis). Az arthropathiának része az ízületi porc megvastagodása, a periarticularis meszesedés, az osteophyták jelenléte. Az ízületi fájdalmat az osteoarthritis okozza: 65%-ban érintett a térd, a csípő, a váll, a kéz és a gerinc. Jellegzetes elváltozás a kyphoscoliosis, és társulhat hozzá osteoporotikus csigolyakompresszió is. A proliferáló ízületi porcok kifelélyesednek, és irreverzibilis porcdegeneráció jön létre. Az arthropathia már a diagnózis felállításakor súlyos lehet. A duzzadt nervus medianus

kompressziója felelős az alagútszindróma (20–52%) kialakulásáért. Alacsony D-vitamin-szint ellenére a bélből fokozott a kalcium felszívódása, jellemző a hypercalciuria (80%), és társulhat vesekövesség is. A hypogonadotrop hypogonadismus jelenléte súlyos osteoporosis-hoz vezethet [29].

Emésztőrendszer

Acromegáliában a colorectalis polipok előfordulása gyakori (30–50%). A polipok megjelenése 10 évvel előbbre tehető, mint az átlagos népességben. A polipok elsősorban a jobb colonfélben helyezkednek el. Colorectalis rák előfordulása az IGF-1-nek az epithelsejtek proliferációját fokozó hatásával lehet összefüggésben [30].

Malignus betegségek társulása acromegáliával

A GH-IGF-1 rendszernek a malignus betegségekkel való kapcsolata miatt évtizedek óta intenzív kutatások témája az acromegaliás betegekben jelentkező malignus tumorok gyakorisága. Bár a benignus pajzsmirigynagyobodás gyakori, a pajzsmirigy malignus daganata ritka. A pajzsmirigy ultrahangvizsgálata az acromegaliások 25–92%-ában mutat göbös golyvát, függetlenül a TSH-szinttől. Pozitív a kapcsolat a GH/IGF-1 szint és a pajzsmirigyvolumen között. Multinodularis golyva az esetek 65%-ában fordul elő. Statisztikai adatok szólnak az emlő- és a vastagbélrák gyakoribb előfordulása mellett acromegáliában.

A colorectalis adenomák és polipok gyakorisága fokozott, ezzel szemben a colorectalis carcinoma kialakulására vonatkozó kockázattal kapcsolatban még napjainkban is eltérőek a vélemények. Konszenzusosnak nevezhető viszont az az álláspont, mely szerint az acromegalia felismerésekor minden betegben teljes colonoscopia elvégzése indokolt [31].

A tüdőrák és az IGF-1 kapcsolata állatkísérletekből ismert. Az emlőrák kb. 11%-ban felelős az acromegaliás betegek halálzásáért. Olyan adat is ismert, hogy 10 µg/L feletti szérumszintű GH esetén a rákos mortalitás 3-szoros az átlagos populációéhoz képest. [32].

Prostata

Acromegaliás betegek körében gyakoribb a prostata megbetegedése, mint a korosztályos átlagos népességben. Megnövekszik az egész prostata és a tranzicionális zóna mérete, melyben göbök, ciszták és kalcifikációk is lehetnek. Fialat hypogonad acromegaliás betegek prostatanagyobbodásáért a krónikus GH- és IGF-1-túltermelés a felelős. A prostatacarcinoma és az acromegalia közti kapcsolat csak feltételezhető, bár az epidemiológiai vizsgálatok kapcsolatot mutatnak a felső

határon levő IGF-1-szint és az átlagos népességben a prosztaták gyakorisága között [33].

Az autoszomális domináns öröklődésű MEN-1-szindróma részeként kialakuló acromegáliához esetenként malignus gastroenteropancreaticus daganatok társulhatnak. A szétszórt neuroendokrin sejtszerebről kiinduló daganatok képesek lehetnek GHRH (ritkábban GH) termelésére, és ezáltal okozhatnak acromegaliát [6, 34, 35].

Megbeszélés

Az előrehaladott acromegalia már a beteg megtekintésével is rendszerint könnyen felismerhető. A lassan kialakuló tünetek miatt a kórképet sajnos gyakran csak hosszú fennállás után diagnosztizálják. Nehezebb a tünetek azonosítása azok számára, akik minden nap látják a beteget (családorvos, rokonok). Sokszor más szakorvos (reumatológus, szemész, kardiológus, fogorvos, neurológus) gondol először acromegáliára a jellegzetes külső elváltozások alapján. Reprodukív életkorú nők esetében hamarabb kerülhet sor a diagnózis felállítására, mert a menstruációs zavar és az arc elváltozása korábban viszi orvoshoz a beteget. Speciális kérdésekkel – fejfájás, verejtékezés, horkolás, a beszéd- és énekhang mélyülése, a cipő-, gyűrű-, kesztyű- és kalapméret növekedése – juthatunk közelebb a diagnózishoz és kerülhet a beteg endokrin szakorvoshoz, aki a megfelelő hormontesztek elvégzésével igazolja vagy veti el az acromegalia diagnózisát. Alapvizsgálat az orális glükóztolerancia-teszt és ennek során a szérumszintű GH mérése. A szérumszintű IGF-1-meghatározás a vérvételt megelőző 24–48 óra integrált GH-eltávolítását tükrözi. A hypophysis hormonális működésének vizsgálata: a szérumszintű prolaktin az esetek 40%-ában emelkedett, alacsony lehet a szérumszintű FSH-, LH-, ösztadiol-, tesztoszteron-, TSH-, fT4-, kortizolszintje (GH és TSH egyidejű termelése esetén viszont a szérumszintű TSH emelkedett) [15, 36].

A hypophysisdaganat radiológiai kimutatására az MRI-vizsgálat a legalkalmasabb. A koponya, illetve a sella CT-vizsgálatára akkor kerül sor, ha a hypophysisdaganat által okozott csontdestrukció mértékének megállapítása fontos a műtét tervezéséhez. A látótér, a szemfenék és a látásélesség vizsgálata is elengedhetetlen. Az időben elkezdett kezeléssel [37] a klinikai tünetek akár teljes egészében visszafordíthatók, a szövődmények megelőzhetőek, és a betegek élettartama sem különbözik a populációs átlagtól.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők a technikai közreműködésért Tánzos Zsuzsanna gépírónak és Kiss Lajos fényképésznek köszönetüket fejezik ki.

Irodalom

- [1] *Marie, P.*: Sur deux caps d'acromégalie: Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques. *Ref. Méd.*, 1886, 6, 297–333.
- [2] *Cushing, H.*: Partial hypophysectomy for acromegaly with remarks on the function of the hypophysis. *Ann. Surg.*, 1909, 50, 1002–1017.
- [3] *Wouter, W. de Herder*: Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary*, 2009, 12, 236–244.
- [4] *Chanson, P., Salenave, S.*: Acromegaly. *Orphanet J. of Rare Diseases*, 2008, 3, 17.
- [5] *Chahal, H. S., Stals, K., Unterlander, M. és mtsai*: AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 43–50.
- [6] *Julesz J., Bálint A., Czírják S. és mtsai*: Endocrin tumorok. In: *Az onkoterápia irányelvei*. Szerk.: Kásler M. B+V, Budapest, 2001, 251–286.
- [7] *Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P. és mtsai*: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.*, 2004, 25, 102–152.
- [8] *Mestron, A., Webb, S. M., Astorga, R. és mtsai*: Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 151, 439–446.
- [9] *Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C. és mtsai*: High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 4769–4775.
- [10] *Ayuk, J., Clayton, R. N., Holder, G. és mtsai*: Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 1613–1617.
- [11] *Reid, T. J., Post, K. D., Bruce, J. N. és mtsai*: Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2010, 72, 203–208.
- [12] *Holdaway, I. M., Rajasoorya, C.*: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 1999, 2, 29–41.
- [13] *Cannavò, S., Ferràù, F., Ragonese, M. és mtsai*: Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 163, 509–513.
- [14] *Ayuk, J., Sheppard, M. C.*: Does acromegaly enhance mortality? *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2008, 9, 33–39.
- [15] *Dekkers, O. M., Biermasz, N. R., Pereira, A. M. és mtsai*: Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 61–67.
- [16] *Bates, A. S., Van't Hoff, W., Jones, J. M. és mtsai*: An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q. J. Med.*, 1993, 86, 293–299.
- [17] *Wu, T. E., Lin, H. D., Lu, R. A. és mtsai*: The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery. *Growth Horm. IGF Res.*, 2010, 20, 411–415.
- [18] *Webb, S. M.*: Quality of life in acromegaly. *Neuroendocr.*, 2006, 83, 224–229.
- [19] *Holdaway, I. M.*: Excess mortality in acromegaly. *Horm. Res.*, 2007, 68 (Suppl. 5), 166–172.
- [20] *Cordero, L. A., Barkan, A. L.*: Current diagnosis of acromegaly. *Rev. Endocr. & Metab. Disord.*, 2008, 9, 13–19.
- [21] *Bonert, V.*: Diagnostic challenges in acromegaly: a case-based review. *Best Practice & Research. Clin. Endocr. & Metab.*, 2009, 23 (Suppl. 1), S23–30.
- [22] *Horvath, E., Kovacs, K.*: Pathology of acromegaly. *Neuroendocr.*, 2006, 83, 161–165.
- [23] *Danzig, J.*: Acromegaly. *Brit. Med. J.*, 2007, 335, 824–825.
- [24] *Lombardi, G., Galdiero, M., Auremma, R. S. és mtsai*: Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocr.*, 2006, 83, 211–217.
- [25] *Fedrizzi, D., Czepielewski, M. A.*: Cardiovascular disturbances in acromegaly. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2008, 52, 1416–1429.
- [26] *Attal, P., Chanson, P.*: Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 2010, 95, 483–495.
- [27] *Senent, C., Chiner, E., Sancho-Chust, J. M.*: Sleep apnea-hypopnea syndrome at the onset of acromegaly due to ectopic secretion by a pancreatic neuroendocrine tumor. *Archivos de Broncopneumología*, 2009, 45, 205–206.
- [28] *Møller, N., Lunde Jørgensen, J. O.*: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr. Rev.*, 2009, 30, 152–177.
- [29] *Goatsby, P.*: Acromegaly. *New Engl. J. Med.*, 2007, 356, 1274; author reply, 1275–1276.
- [30] *Tacla, M.*: Virtual colonoscopy, colonic polyps and acromegaly. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2009, 46, 85–86.
- [31] *Melmed, S., Colao, A., Barkan, A. és mtsai*: Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 1509–1517.
- [32] *Loeper, S., Ezzat, S.*: Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2008, 9, 41–58.
- [33] *Jenkins, P.*: Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology*, 2006, 83, 218–223.
- [34] *Tóth M.*: A paraneoplasziás, ectopiás hormonképzés és szindrómái. In: *A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve*. Szerk.: Leövey A. Medicina, Budapest, 2001, 658–665.
- [35] *Julesz J., Magony S.*: Hormontermeléssel járó malignus betegségek. In: *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve*. Szerk.: Leövey A. és mtsai. Medicina, Budapest, 2011, 495–504.
- [36] *Melmed, S.*: Acromegaly pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.*, 2009, 119, 3189–3202.
- [37] *Dénes J., Korbonits M., Hubina E. és mtsai*: Az acromegalia kezelése. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 1384–1393.

(Valkusz Zsuzsanna dr.,
Szeged, Korányi fasor 8., 6720
e-mail: valkusz@freemail.hu)