

Az acromegaliás cardiomyopathia

Bencze Ágnes dr. ■ Rác Károly dr.

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

Az acromegalia a növekedési hormon túltermelése következtében kialakuló endokrin kórkép, amely jellegzetes külső és szervi elváltozásokkal jár. Az esetek döntő többségét a hypophysis növekedési hormont termelő daganata okozza. A betegek morbiditásában és mortalitásában meghatározó jelentőségűek a cardiovascularis szövődmények, amelyek már a kórkép korai fázisában kimutathatók. A szerzők közleményükben az acromegaliás cardiomyopathia jellegzetességeit tekintik át. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1875–1878.

Kulcsszavak: acromegalia, cardiomyopathia

Acromegalic cardiomyopathy

Acromegaly is an endocrine disease with specific somatic changes due to an excess of growth hormone. The majority of cases are caused by growth hormone producing pituitary tumors. Cardiovascular complications, which can be detected even in the early stages of the disease, are considered as major contributing factors in the increased morbidity and mortality of the patients. In this review authors briefly summarize clinical characteristics of acromegalic cardiomyopathy. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1875–1878.

Keywords: acromegaly, cardiomyopathy

(Beérkezett: 2011. szeptember 25.; elfogadva: 2011. október 11.)

Rövidítések

2D = (two-dimensional echocardiography) kétdimenziós echokardiográfia; CW = (continuous wave Doppler) folyamatos hullámú Doppler; EKG = elektrokardiográfia; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GHRH = growth hormone releasing hormone; IGF = (insulin-like growth factor) inzulin-szerű növekedési faktor; MEN = multiplex endokrin neoplasia; MRI = magnetic resonance image; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PW = (pulsated wave Doppler) pulzatis hullámú Doppler; TDI = (tissue Doppler imaging) szöveti Doppler

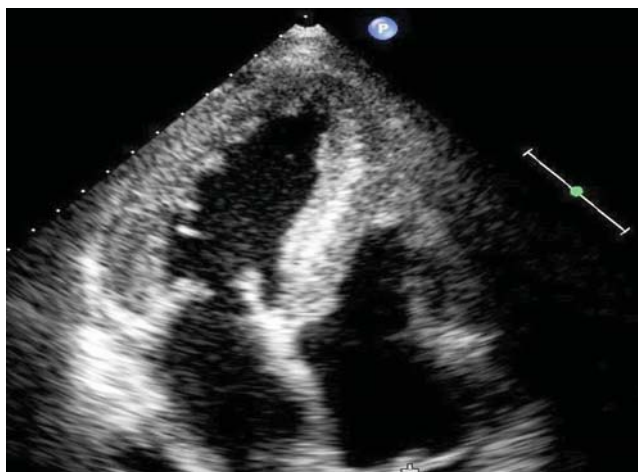
Az acromegalia a növekedési hormon (GH) túltermelése következményeként kialakuló endokrin kórkép, amely jellegzetes külső és belső szervi elváltozásokkal jár. Előfordulási gyakorisága évente három-négy eset/egymillió lakos, leggyakrabban 40–50 éves korban jelentkezik. A betegség lassú progressziója miatt a tünetek kezdete és a diagnózis között rendszerint 7–12 év telik el. Az esetek mintegy 98%-át a hypophysis növekedési hormont termelő daganata okozza (macro- vagy microadenoma). Ritkán egyéb kóroki tényezők is szerepet játszhatnak a kórkép kialakulásában (hypothalamusdaganat, növekedési hormon releasing hormon

termelő pancreas- és bronchuscarcinoma, pancreas szigetsejtes carcinoma, neuroendokrin tumorok). Családi előfordulás az esetek többségében a multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa (MEN-1) részjelenségeként alakul ki, de ritkán familiáris izolált hypophysadenoma-esetek is előfordulnak.

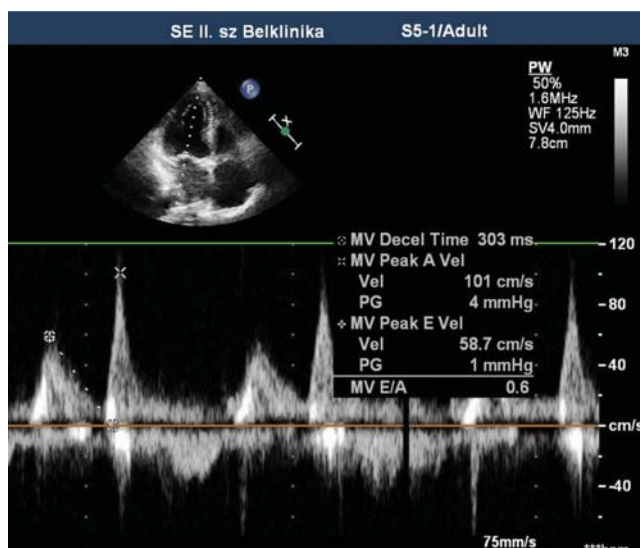
A kórkép szövődményeként a betegek 35–40%-ában inzulinrezisztencia, csökkent glükóztolerancia, hypertriglyceridaemia, 10–20%-ában diabetes mellitus alakul ki. A betegek 30–35%-ában vastagbélpolipok mutathatók ki, de a colorectalis carcinoma kockázata is magas. A cardiovascularis szövődmények már a betegség korai fázisában kimutathatók, és a morbiditás és a mortalitás szempontjából igen jelentős tényezők [1]. Azoknak a betegeknek a körében, akiknél a diagnózis megállapításának időpontjában cardiovascularis érintettség is észlelhető, a várható halálozás 15 éven belül közel 100% [2].

Az acromegaliás cardiomyopathia jellegzetességei

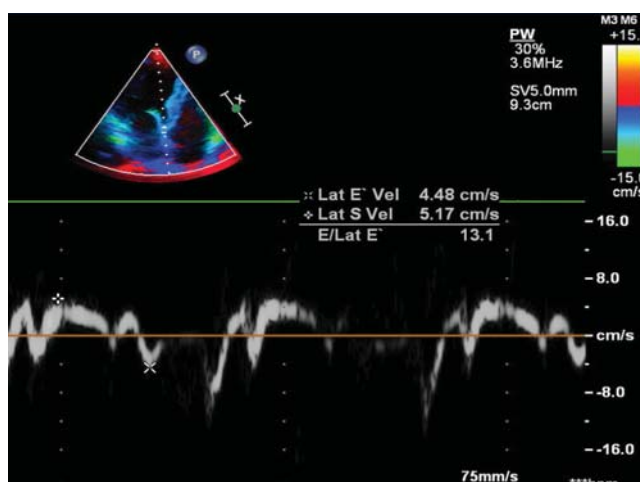
Klinikai megfigyelések és autopsziás felmérések alapján az acromegaliás cardiomyopathia a betegek mintegy 90%-át érinti és jellemzően több fázisban alakul ki.



1. ábra | 2D echofélvétel, csúcsi négyüregű metszetről diasztolában koncentrikus balkamra-hypertrophia, megvastagodott interventricularis septummal (18 mm, normális érték 13 mm alatt) és hátsó fallal (16 mm, normális érték 12 mm alatt)



2. ábra | Diasztolés funkciózavar kimutatása PW Doppler-módszerrel (mitralis beáramlási görbe E/A arány alapján)



3. ábra | Diasztolés funkciózavar: mitralis septalis anulus TDI görbéje

A korai fázisban rövid időtartamú GH-hatás mellett szívizom-hypertrophia, megnövekedett szívfrekvencia és perctérfogat jellemzi a kórképet. A szívizom-hypertrophia jellemzően koncentrikus, legfőképpen a bal kamrát érinti és az üregek nem tágultak (1. ábra). A későbbiekben a balkamra-hypertrophia mértéke fokozódik, diasztolés diszfunkció alakul ki; ebben a fázisban a szisztolés funkciózavar csak terheléskor mutatható ki. Kezeletlen betegeknél a késői stádiumban a kamrák kitágulnak, a diasztolés diszfunkció súlyosbodik és nyugalomban is észlelhető a szisztolés funkciókárosodás. A balkamra-hypertrophia kialakulása részben endokrin mechanizmus, a GH és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) hatására alakul ki, másrészt a hypertonia szövődménye.

A balkamra-hypertrophiára jellemző szövettani eltéréseket szívizom-biopsziás és autopszia során nyert szövetmintákban írták le; jellemző az extracelluláris kollagén lerakódása, interstitialis fibrosis, rendezetlen myofilamentumok, lymphomonocytás infiltráció és a monocytanecrosis.

A „balkamra-remodeling”, illetve a strukturális eltérések (fibrosis, necrosis) ritmuszavarokat okozhatnak; kamrai extraszisztolék, paroxysmalis pitvarfibrilláció és kamrai tachycardia alakulhat ki. E ritmuszavarok előfordulását Holter-EKG-val igazolták, és gyakoriságukat 31–48%-osnak találták [2]. A kamrai ritmuszavarok előfordulási aránya és súlyossága nincs összefüggésben a szérum-GH-szinttel, de függ a betegség fennállásának időtartamától és a balkamra-hypertrophia mértékétől [3]. Számos szerző hangsúlyozza, hogy a supraventricularis ritmuszavarok (pitvari extraszisztolék) nem gyakoriak [2, 3].

A balkamra-hypertrophiához diasztolés szívelégtelenség társul, amelynek jellemző klinikai tünete a terhelésre jelentkező nehézlégzés. Kevés irodalmi adat van arra vonatkozóan, hogy az acromegalia congestiv, szisztolés szívelégtelenséget okozza.

Acromegaliás betegeknél a coronariabetegség gyakoriságára vonatkozó adatok változatosak, előfordulását 3–37%-ra becsülik [2]. Koronarográfiával igazolt ischaemiás szívbetegség gyakoriságáról még nem végeztek nagyszámú acromegaliás beteget vizsgáló tanulmányt. Kórboncolási adatok alapján az ischaemiás szívizom károsodásának kóroki tényezője legfőképpen a kiserek érintettségével magyarázható, a nagy koszorúerek stenosisa nem jellemző [3].

Acromegaliás betegek körében a szívbillentyű-érintettségére vonatkozó adatok ellentmondásosak. Autopsziás vizsgálatokkal az esetek 19%-ában véleményezték billentyűelváltozásokat, de Colao és munkacsoportja echokardiográfiával végzett vizsgálataival ennél sokkal magasabb, 73–86%-os előfordulási gyakoriságról számoltak be. Jellemzőek a degeneratív jellegű eltérések, mitralisanulus-meszesedés, mitralisbillentyű-elégtelenség, aortabillentyű-kalcifikáció és aortaregurgitáció [4]. A mitralis és aortabillentyű elégtelensége a betegség fennállásának hosszú időtartamával áll szoros össz-

szefüggésben. A hosszú időtartamú GH-túltermelés hatására károsodik az extracelluláris mátrix minősége, ezáltal a billentyűk és a tartó apparátus szerkezete kórossá válik. Mindez billentyűelégtelenséghez, regurgitációhoz vezethet. Operált betegek billentyűinek szövettani vizsgálata myxomatosus degenerációt igazolt [5].

Az acromegaliás cardiomyopathia képpalkotó vizsgálata

Az *echokardiográfia* kiválóan alkalmas az acromegaliás betegek kardiális szövődményeinek vizsgálatára, a strukturális és funkcionális károsodások kimutatására, a betegek utókövetésére, illetve a gyógyszeres kezelés hatására bekövetkező reverzibilis kardiális eltérések megítélésére. A különböző echokardiográfias módszerekkel, mint a 2D, color, pulzatilis hullámú (PW) és folyamatos hullámú (CW) Doppler-vizsgálattal kimutatható a szívizom-hypertrophia, a szívbillentyű-érintettség és annak mértéke, illetve részletesen elemezhető a bal kamra diasztolés és szisztolés funkciója (1., 2. és 3. ábra). Német szerzők által publikált kis esetszámú tanulmányban az újabb echokardiográfias módszerekkel (szöveti Doppler, TDI), acromegáliában szenvedő betegeknél igen korán, még balkamra-hypertrophia hiányában is kimutatható diasztolés funkciókárosodás, illetve normális ejekciós frakció ellenére fennálló szubklinikai kontraktilitási zavar utalhat a szisztolés funkció romlására [6].

Az echokardiográfiával szemben a szív-MRI sokkal pontosabb információt szolgáltat a szívizom tömegéről, a hypertrophia lokalizációjáról és mintázatáról. Ezt támasztja alá az a kis esetszámú tanulmány is, amelyet olasz szerzők közöltek 14 kezeletlen acromegaliás beteg kardiális szövődményeinek vizsgálatának eredményéről. Megfigyelésük szerint MRI-vel az esetek 72%-ában, míg echokardiográfiával mindössze 36%-ában mutatható ki szívizom-hypertrophia. Az obstruktív és nem obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiára jellemző kötőszöveti elfajulás, a fibrosis, amely az úgynevezett „késői típusú kontraszthalmozás” formájában jelenik meg az MRI-felvételeken, rossz prognosztikai tényezőnek minősül. A fenti tanulmány szerint acromegaliás betegekben a balkamra-hypertrophia MR-vizsgálatával nem észleltek ilyen jellegű eltéréseket [7].

Az acromegaliás cardiomyopathia kezelésének lehetőségei

Az acromegaliás betegek kezelésének célja a GH- és IGF-1-szintek normalizálása, a tumor eltávolításával a kompressziós tünetek megszüntetése a többi hypophysishormon elválasztásának megőrzésével, valamint a morbiditás és mortalitás csökkentése. Napjainkban három fő terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre: sebészi, gyógyszeres és sugárkezelés. A jelenleg alkalmazott

gyógyszerek a dopaminagonisták (bromocriptin, quina-golid, cabergolin), a szomatostatinanalogok (octreotid, lanreotid) és a GH-receptor-antagonista pegvisomant.

Számos klinikai vizsgálatban tanulmányozták azt a kérdést, hogy a szérumban GH- és IGF-1-szintek normalizálása/csökkentése hogyan befolyásolja a kórképpel összefüggő kardiális eltéréseket. Korai diagnózis és terápia esetén az acromegaliás cardiomyopathiára jellemző balkamra-hypertrophia és a diasztolés funkciózavar általában reverzibilis, és ezt echokardiográfias és szív-MRI utókövetéses vizsgálatokkal is igazolták [2, 8, 9]. Kimutatták, hogy a sebészi kezeléshez képest a szomatostatinanalogok hatására bekövetkező szérumban GH- és IGF-1-szint-csökkentés jelentősebb javulást eredményez az acromegaliás cardiomyopathia reverzibilitását illetően (balkamra-hypertrophia, diasztolés funkciózavar), ami a szomatostatinanalogok szívizomnak a szomatostatinszeptorokra gyakorolt direkt hatásával magyarázható [10].

A fentiekkel szemben a valvularis eltérések kevésbé befolyásolhatók, nem változnak a GH-szint bármilyen módú rendezésével [2]. Prospektív vizsgálatban a lanreotid- és octreotidkezelés hatására bekövetkező valvularis eltérések változását 33 nemzetközi centrumban (köztük hazai endokrinológiai központokban is) 225 acromegaliás betegben követték. A lanreotid- és octreotidcsoport között érdemi eltérést nem találtak; a szívbillentyű-elégtelenség mértéke a kezelés hatására az összes beteg mintegy 54%-ában hasonló mértékű maradt, nem javult és nem súlyosbodott. Új keletű vagy progrediáló szívbillentyű-elégtelenséget lanreotidkezelés mellett az esetek 27%-ában, míg octreotidkezelés mellett az esetek 13%-ában észleltek [11].

Ellentétben az egyéb kóroki tényezők által okozott hypertrophiás cardiomyopathiával, kezeletlen acromegaliás betegekben a szérumban NT-proBNP-szint nem emelkedett, ezért nem tűnik alkalmas laboratóriumi paraméternek az acromegalia okozta szívelégtelenség szűrővizsgálatára. Ugyanakkor a lanreotid- vagy octreotidkezelés, illetve sebészi terápia hatására bekövetkező szérumban IGF-1-szint normalizálódását követő harmadik hónapban akár négyszeres szérumban NT-proBNP-szint-növekedés is kialakulhat [12].

Összefoglalva, az acromegalia cardiovascularis szövődményei gyakoriak és a betegség korai szakaszában kialakulnak. A cardiovascularis szövődmények kezelése/megelőzése akkor a leghatékonyabb, ha az acromegaliát korán felismerjük és a betegség kezelésére jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségeket a betegség korai szakaszában alkalmazzuk.

Irodalom

- [1] Góth M., Korbonits M.: Acromegalia. In: Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Szerk.: Leővey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rácz K. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011, 85–104.

- [2] Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P. és mtsai: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr. Rev.*, 2004, 25, 102–152.
- [3] Clayton, R. N.: Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr. Rev.*, 2003, 24, 272–277.
- [4] Colao, A., Spinelli, L., Marzullo, P. és mtsai: High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical prospective case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 3196–3201.
- [5] Pereira, A. M., van Thiel, S. W., Lindner, J. R. és mtsai: Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 71–75.
- [6] Herrmann, B. L., Bruch, C., Saller, B. és mtsai: Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2002, 56, 595–602.
- [7] Bogazzi, F., Lombardi, M., Strata, E. és mtsai: High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2008, 68, 361–358.
- [8] Bogazzi, F., Lombardi, M., Strata, E. és mtsai: Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *J. Endocrinol. Invest.*, 2010, 33, 103–108.
- [9] Toumanidis, S. T., Evangelopoulos, M. E., Ilias, I. és mtsai: Is left ventricular dysfunction reversed after treatment of active acromegaly? *Pituitary*, 2011, 14, 75–79.
- [10] Colao, A.: Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary*, 2011. Jun. 29. [Epub ahead of print]
- [11] Colao, A., Marek, J., Goth, M. és mtsai: No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analogue treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 2243–2248.
- [12] Andreassen, M., Faber, J., Vestergaard, H. és mtsai: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with growth hormone disturbances. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2007, 66, 619–625.

(Bencze Ágnes dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: benczeagnes@hotmail.com)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemben térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.