



ŽIVKO GNJIDIĆ I DARKO KAŠTELAN

AKROMEGALIJA I GIGANTIZAM

ZBORNİK RADOVA sa znanstvenog simpozija

održanog u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu 8. studenoga 2013.



**HRVATSKA AKADEMIJA
ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI**

AKROMEGALIJA I GIGANTIZAM

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

Razred za medicinske znanosti

i

MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR *SESTRE MILOSRDNICE*

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB

Urednici

prof. dr. sc. Živko Gnjidić

prof. dr. sc. Darko Kaštelan

Recenzenti

prof. dr. sc. Vanja Zjačić Rotkvić

akademik Željko Reiner

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem 887296

ISBN 978-953-154-277-7

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Razred za medicinske znanosti

AKROMEGALIJA I GIGANTIZAM

Zbornik radova sa znanstvenog simpozija održanog u
Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti
u Zagrebu 8. studenoga 2013.



Zagreb 2014.

SADRŽAJ

Živko Gnjidić

Predgovor7

Živko Gnjidić, Stella Fatović-Ferenčić

Od mita do robotike – razvoj spoznaja o akromegaliji tijekom povijesti 9

*Summary: From Myth to Robotics – the Development of Knowledge
on Acromegaly During History*

Tina Tičinović Kurir

Epidemiologija akromegalije 35

Summary: Epidemiology of Acromegaly

Lidija Bach-Rojecky, Zdravko Lacković

Neurotransmitori, hormon rasta i mogućnosti farmakološkog utjecaja 41

Summary: Neurotransmitters, Growth Hormone and Potential Pharmacological Impact

Marija Tripolski

Sistemske učinci hormona rasta 53

Summary: Systemic Effects of Growth Hormone

Majda Vučić, Hrvoje Čupić, Leo Pažanin

Patohistološke značajke somatotropinoma 63

Summary: Pathomorphology of Somatotroph Adenomas

Ivana Kraljević

Dijagnostički pristup bolesniku s akromegalijom 75

Summary: The Diagnostic Approach to Patients with Acromegaly

Hrvoje Ivan Pećina

Radiološke značajke bolesnika s akromegalijom 85

Summary: Radiological Findings in Patients with Acromegaly

Ivana Pavlić-Renar

Metabolički učinci akromegalije 99

Summary: The Metabolic Effects of Acromegaly

Tina Dušek

Metabolizam kosti kod bolesnika s akromegalijom 109

Summary: Bone Metabolism in Patients with Acromegaly

Zoja Gnjiđić, Simeon Grazio

Mišićno-koštana prezentacija akromegalije.....119

Summary: Musculoskeletal Presentation of Acromegaly

Gordana Stipančić

Somatotropinomi u dječjoj dobi: s naglaskom na familijarni izolirani
pituitarni adenom (FIPA) 131

*Summary: Somatotropinomas in Childhood with an Emphasis on Familial Isolated
Pituitary Adenoma (FIPA)*

Maja Čikeš, Nina Jakuš, Tina Dušek, Davor Miličić, Darko Kaštelan

Poremećaji kardiovaskularnog sustava kod bolesnika s akromegalijom..... 143

Summary: Abnormalities of the Cardiovascular System in Acromegaly Patients

Barbara Barun

Poremećaji spavanja kod bolesnika s akromegalijom..... 153

Summary: Sleep Disorders in Patients with Acromegaly

Vjekoslav Peitl, Dalibor Karlović

Psihijatrijske manifestacije akromegalije 161

Summary: Psychiatric Manifestations of Acromegaly

Ana Ivanišević, Davor Jokić

Akromegalija s aspekta dentalne medicine 173

Summary: Acromegaly from the Aspect of Dental Medicine

Živko Gnjiđić

Neurokirurško liječenje somatotropinoma..... 183

Summary: Neurosurgical Treatment of Somatotropinomas

Darko Kaštelan

Farmakoterapija somatotropinoma 213

Summary: Pharmacotherapy of Somatotropinomas

Anela Novak

Jesu li kod bolesnika s akromegalijom tumori učestaliji? 223

Summary: Are Tumors More Frequent in Patients with Acromegaly?

Mirsala Solak

CRO-aCRO – Hrvatski registar bolesnika s akromegalijom 235

Summary: CRO-aCRO – Croatian Registry of Patients with Acromegaly

Darko Kaštelan, Tina Dušek, Živko Gnjiđić

Preporuke za dijagnostiku i liječenje akromegalije239

PREDGOVOR

Akromegalija i gigantizam relativno su rijedak multisistemijski klinički entitet uzrokovan dugotrajnim prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta ili inzulinu sličnog faktora rasta *insulin-like growth factor* (IGF-I). Obično se prepoznaju u uznapredovaloj fazi, kad nastanu ozbiljne promjene cijelog organizma koje bitno smanjuju kvalitetu života, a neke su ireverzibilne unatoč uspješnom liječenju.

Od davne povijesti do danas gigantizam i akromegalija bili su podloga raznim mitovima i legendama te inspiracija mnogim umjetnicima, a zadnja dva stoljeća pobuđuju interes brojnih znanstvenika. Unatoč mnoštvu novih znanstvenih spoznaja, akromegalija i gigantizam ostali su izazov velikom broju kliničkih disciplina. Multidisciplinarnim pristupom na simpoziju *Akromegalija i gigantizam* obrađene su i umrežene najnovije spoznaje iz temeljnih znanosti i kliničke prakse. Simpozij je namijenjen endokrinolozima, internistima, pedijatrima, neurolozima, neurokirurzima, urolozima, radiolozima, psihijatrima, anesteziolozima i medicinskim biokemičarima iz Republike Hrvatske i šire regije. Njegova je svrha edukacija navedenih stručnjaka, njihovo međusobno povezivanje, razmjena iskustava i znanja te stvaranje uvjeta za bolju kliničku suradnju. Predavanja na simpoziju klinički su orijentirana, a održali su ih vrhunski domaći stručnjaci. Sva predavanja, rasprave i zaključci, uz prethodnu recenziju, tiskani su u ovom zborniku radova kao znanstvena monografija te su namijenjeni poslijediplomcima, specijalizantima i specijalistima različitih kliničkih disciplina, odnosno najširem krugu stručne i znanstvene javnosti.

Živko Gnjiđić

OD MITA DO ROBOTIKE – RAZVOJ SPOZNAJA O AKROMEGALIJI TIJEKOM POVIJESTI

Živko Gnjiđić*, Stella Fatović-Ferenčić**

Sažetak

Akromegaličari i giganti svojim grotesknim izgledom i velikom stasom od davnina su zaokupljali pažnju ljudi te u njihovom folkloru često bili gotovo mitska bića velike snage i moći. Od najranije povjesti u gotovo svim kulturama nalazimo njihove opise.

Prvi pokušaj medicinskog opisa dao je Johannes Wier 1567. godine. Međutim, Pierre Marie 1886. godine u dva bolesnika opisuje jasnu kliničku sliku i po prvi put upotrebljava termin "akromegalija". Višestruke obdukcije pokazale su dosljednu povezanost akromegalijom i povećanja hipofize. Također je postalo jasno da su akromegalija i gigantizam ista bolest, ali se javlja u različitim fazama života a ne različite bolesti, kao se u početku mislilo.

Ubrzo nakon početnog opisa akromegalije, neurokirurgzi izvode prve transkranijalne operacije. Na Sveučilištu u Innsbrucku 1907. godine Hermann Schloffer izveo je prvu transsfenoidnu operaciju na živom pacijentu s adenomom hipofize. To je možda i najveća akademski doprinos neurokirurgije. Unatoč tehnoloških ograničenja tog vremena, Schlofferov rad je bio inovativan u tome što je postavio temelje za budući razvoj i profinjeniju transsfenoidnu operaciju hipofize, utječući na istaknute kirurga poput Oskara Hirsch i Harvey Cushing.

Godine 1909, Harvey Cushing povezuje odstranivanje povećane hipofize i regresiju akromegalije a „hormon rasta“ smatra za patofiziološki okidač.

Prihvatljivo učinkovita medikamentozna terapija je uvedena u 1970.-ima a farmakološki napredak i dalje se intenzivno ostvaruje. Poznato je da višak hormona rasta uzrokuje značajnim morbiditet i mortalitet a biokemijska remisija poboljšava ishod bolesti. Iako je medikamentozna i radioterapija dala korisnu pomoć, operacija pruža optimalne rezultate.

* Prof. dr. sc. Živko Gnjiđić, dr. med., specijalist neurokirurgije i opće kirurgije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Klinika za neurokirurgiju, Vinogradska ulica 29, Zagreb, e-pošta: zivko.gnjidic@gmail.com

** Prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, upraviteljica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti HAZU, e-pošta: stella@hazu.hr

Rana dijagnoza i rani početak liječenja smanjuju komorbiditet, mortalitet i popravljaju kvalitetu života. Razvoj bazičnih znanosti i kliničke endokrinologije omogućiti će napredak u razumjevanju patogeneze, dijagnostike i terapije akromegalije.

Ključne riječi: akromegalija, gigantizam, povijest, hipofiza, tumori hipofize, hormon rasta

Akromegalija i gigantizam skup su kliničkih simptoma uzrokovanih prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta. Osim karakterističnih kliničkih znakova kao što su prekomjerni rast i rast okrajina, posljedice su prekomjernog lučenja hormona rasta i šećerna bolest, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, opstruktivna apnea za vrijeme spavanja te osteoartritis i neoplazme [1].

Iako je francuski neurolog Pierre Marie (1853. – 1940). godine 1886. prvi detaljno opisao kliničku sliku i uveo naziv „akromegalija“ u stručnu medicinsku literaturu, osobitost tog sindroma odavno je poznata. Svojim grotesknim izgledom i velikom stasom akromegaličari su zaokupljali pažnju ljudi od davnina pa je njihov izgled nerijetko poprimao mitska obilježja [2].

Već u starom Egiptu umjetnici su zapazili akromegaličke promjene nekih vladara te su ih ovjekovječili u kamenu. Na ovom reljefu prikazan je portret faraona Akhenatena iz osamnaeste dinastije iz Amarne koji je vladao od 1353. do 1336. godine prije Krista. Njegov izgled upućuje na akromegalički habitus [3]. Daljnja istraživanja pokazala su da je bio i eunuhoidnog izgleda, što je upućivalo da je



imao somatotropni adenom hipofize s posljedičnim hipogonadizmom [5]. Tu tezu kasnije je osporio John Wass [6].

Prvi opis giganta nalazimo u legendi o pobjedi Izraelca Davida nad Filistejcem Golijatom, divom visokim šest lakata i jedan pedalj (oko tri metra). Iako je svojim gigantskim rastom i zastrašujućim akromegaličkim izgledom trebao uplašiti Izraelce, bio je trom i nezgrapan, a vidno polje bilo mu je po svemu sudeći suženo, što je omogućilo Davidu da mu se približi i da ga svlada [6].

Slika 1. Reljef Akhenatena iz Amarne



Slika 2. David i Golijat, litografija u boji, Osmar Schindler (oko 1888.)

To je ujedno i prvi opis vrlo rijetkog obiteljskog gigantizma. Golijatov otac i njegova tri brata bili su također divovi. (Samuel 17:4).

Rimski car Maximinus Thrax (173. – 238.), koji je vladao 235. – 238. godine, vjerojatno je imao akromegaliju. Opisivan je kao brdo od čovjeka s medvjedićim šakama [7]. Prikazi njegova lika na kovanicama govore u prilog toj tezi (slika 3).

Uloga hipofize nije bila prepoznata ni tijekom antičkih vremena [8]. Tako Hippokrat smatra da je mozak žlijezda koja izlučuje hladne sokove koji rashlađuju tijelo od zagrijavanja nastalog radom srca [9]. Rimski povjesničar Tacitus (Publius Kornelius Tacitus) (oko 56. – oko 117), koji je pisao u prvom stoljeću prije Krista, povezivao je visinu sa snagom i moralom. Galen (129. – 200.), koji je unaprijedio tadašnja znanja i spoznaje brojnim eksperimentima i obdukcijama, osobito područja mozga i leđne moždine, smatra da se u mozgu stvara tekućina koja se preko drška hipofize transportira u hipofizu i bazu mozga, a potom kroz laminu fibrozu istječe u nos kao otpadna tvar, slina [10]. To mišljenje egzistiralo je do 17. stoljeća [11].

Pruski kralj Frederick William (1613. – 1640.) bio je opsjednut regrutiranjem gigantskih vojnika. Njegovi tzv. Divovi iz Potsdama imali su vođu koji je bio



Slika 3. Maximinus Thrax (Latin: *Gaius Julius Verus Maximinus Augustus*, 173. – 238.), poznat kao Maximinus I., bio je rimski car u razdoblju 235. – 238. godine

visok dva metra i deset centimetara, a nitko od vojnika nije bio niži od metar i osamdeset. Nakon toga i druge su vojske počele oponašati Fredericka te povjesničari misle da je u tom trenutku u povijesti uspostavljeno tržište vrijednosti visine, pa divovi postaju tjelohranitelji kraljeva i plemstva. Stafordski kovač gigantskog stasa William Parsons pozvan je u London, gdje je postao tjelohranitelj kralja Jamesa I. (1660. – 1727.) [12]. U mnogim zemljama diljem Evrope, a osobito u Londonu, tijekom 18. stoljeća bila je česta pojava pokazivanje divova na raznim izložbama i sajmovima. Tijekom 19. stoljeća i u prvoj polovici 20. stoljeća balzamirana tijela ili kosturi nekih giganata postali su eksponati u nekim muzejima, među kojima prednjači Barnumsov *American Museum* u New Yorku otvoren 1842. godine [13]. Unatoč vrlo atraktivnim financijskim ponudama, mnogi kosturi akromegaličara i divova završili su u medicinskim zbirkama muzeja diljem svijeta i bez prethodnog pristanka pacijenata tijekom života ili kasnije njihove rodbine, što otvara mnoge etičke dvojbe [14].

U razdoblju renesanse došlo je do posvemašnjeg napretka znanosti i umjetnosti, pa i medicine. Iako su Paracelsus, pravim imenom Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493. – 1541.), Leonardo da Vinci (1452. – 1519.), Andreas Vesalius (1514. – 1564.), Fallopius Gabriello (1523. – 1562.) i Bartolomeo Eustachi (1500. ili 1514. – 1574.) izvršili brojna istraživanja, funkcija hipofize i dalje je nerazriješena i na razini galenizma smatrana žlijezdom koja ima funkciju izlučivanja sluzavog iscjетка iz nosa *Glandular pituitam cerebri excipiens* [6].

Nakon što je Galileo Galilei (1564. –1642.) godine 1609. otkrio teleskop i mikroskop omogućen je uvid u strukturu žlijezda. Théophile de Bordeu (1722. – 1776.) godine 1751. na temelju svojih istraživanja pokušao je dati prvo suvislo objašnjenje funkcije žlijezda s unutarnjim lučenjem [15]. Škotski kirurg John Hunter (1728. – 1793.) brojnim je eksperimentima i znanstvenim metodama znatno unaprijedio znanje o žlijezdama s unutarnjim lučenjem [16]. Posebnu povijesnoznanstvenu vrijednost i doprinos endokrinologiji predstavlja Hunterov muzej [17], u kojem je izložen kostur čuvenog irskog giganta Charlesa Byrnea [18].

Francuski fiziolog Claude Bernard (1813. – 1878.) objavljuje 1855. godine čuveno djelo *Uvod u studij eksperimentalne medicine* u kojem objašnjava suštinu brojnih endokrinoloških procesa [19]. Djelo je izašlo u 25 izdanja i prevedeno je na mnoge jezike. Bernard se smatra osnivačem moderne eksperimentalne fiziologije. Gotovo istovremeno pojavljuje se rad Tomasa Addisona, koje rasvjetljava važnost nadbubrežne žlijezde [20,21]. Slijede ga radovi Charlesa Edouarda Brown-Sequarda (1817. – 1894.), osebujnog fiziologa i neurologa koji među prvim postulira postojanje tvari, danas poznate kao hormoni, koje se luče u krvotok i utječu na udaljene organe. Konkretno, on je pokazao (1856.) da je uklanjanje nadbubrežne žlijezde rezultiralo smrću zbog nedostatka esencijalnih hormona [22]. Kod starijih osoba, kao sredstvo za produljenje života, zagovarao je primjenu potkožnih injekcija ekstrakta pripremljenog od testisa zamoraca i pasa. Tu metodu liječenja nazvanu organoterapija prihvatio je velik broj liječnika u Engleskoj i SAD-u, iako je među znanstvenicima dobila podrugljiv naziv Brown-Séquard Elixir [23]. Druga polovina 19. stoljeća bilo je razdoblje velikog napretka medicine. Glasoviti neurokirurg i fiziolog Sir Viktor Horsley (1857. – 1916.) i njegov bivši student George Murray prihvaćaju i dalje razvijaju metodu „organoterapije“ u liječenju bolesti štitnjače kao preteču suvremene nadomjesne terapije [24,25,26]. Sir Walter Langdon-Brown (1870. – 1946.), predsjednik Endokrinološkog društva Kraljevskog liječničkog društva, u svom inauguracijskom govoru 1946. godine njihov rad naziva „rođenjem endokrinologije“ [6].

Francuski neurolog Pierre Marie (1853. – 1940.) (slika 4) zaslužan je za otkrivanje nekoliko kliničkih entiteta kao što su progresivna mišićna atrofija, hipertrofična osteoartropatija, hereditarna ataksija i ankilozirajući spondilitis koji su mu donijeli međunarodni ugled. Godine 1886. opisao je kliničku sliku bolesti praćene prekomjernim rastom okrajina.

Koristeći se grčkim riječima „*akros*“ (okrajina, ekstremitet) i „*megalos*“, (velik) nazvao je taj klinički entitet „akromegalija“ [27]. Razvidno je da u to vrijeme ni Marie ni njegov suradnik Souza-Liete nisu poznavali etiologiju akromegalije, a povećanje hipofize tumačilo se kao dio generalnog povećanja svih

organa [28]. Bili su uvjereni da su akromegalija i gigantizam dvije potpuno različite bolesti. Gigantizam su smatrali pretjeranom varijantom normalnog razvoja, dok je akromegalija smatrana patološkim stanjem. To mišljenje s njima su dijelili i neki drugi autori [29,30]. Brissaud, a potom i Woods Hutchinson (1862. – 1930.), istovremeno ukazuju na povezanost akromegalije i gigantizma. Postupno postaje jasno da obje bolesti imaju isti patogenetski mehanizam, ali se razlikuju s obzirom na dob početka. Gigantizam se javlja puno prije u životu, kada kostur još uvijek ima potencijal rasta, dakle u prepubertetskom razdoblju [31,32,33,34].

Mnogi su autori i prije Merie P. (1886.) opisali kliničke entitete akromegalije nazivajući ga različitim nazivima. Tako ga Alibert 1822. naziva *Ge'ant scrofuleux* [35], Verga ga 1864. naziva *Prosopo-ektazije* [36], a Lombroso 1869. *makrosomija* [37,38]. Ukupno je više od 20 liječnika već publiciralo radove o poremećajima koje bi se moglo nazvati slučajevima akromegalije [39].

Njemački liječnik Oscar Minkowsky (1858. – 1931.), inače poznat po istraživanjima dijabetesa, prvi 1887. godine objavljuje da je povećanje hipofize nađeno u svim postmortalnim studijama bolesnika s akromegalijom i time dovodi u uzročno-posljedičnu vezu povećanje hipofize i pojavu akromegalije [40]. Nekoliko godina kasnije Massalongo u bolesnika s akromegalijom opisuje tumor hipofize čije stanice u citoplazmi sadrže specifične granule [41,42]. Potvrdu njegovih istraživanja daje i Benda [43,44].



Slika 4. Pierre Marie (1853. – 1940.)

Paralelno s prvim etiološkim spoznajama o akromegaliji javljaju se i prvi dijagnostički i terapijski koraci. Oppenheim je 1899. godine učinio prve rendgenske snimke turskog sedla radi dijagnosticiranja tumora hipofize [45].

Liječnički vjesnik bio je vodeći medij za profesionalnu komunikaciju i edukaciju unutar tog područja i prije osnutka Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Najraniji opis akromegalije bio je na njegovim stranicama 1896. godine [46,47], što je samo deset godina nakon što je Pierre Marie objavio prvi opis akromegalije u *Revue de Médecine* [27]. Taj članak napisao je internist Pavao Ćulumović (1868. – 1963.), te je prema tome najstariji hrvatski članak objavljen iz područja neuroendokrinologije [48,49,50,51].

Konačno početkom 20. stoljeća uzrok akromegalije i gigantizma postaje sve jasniji. Otac moderne neurokirurgije Harvey Williams Cushing (1869. – 1939.) godine 1909. uvodi koncept „hiperpituitarizma“ i „hipopituitarizma“, te gigantizam i akromegaliju objašnjava prekomjernim stimuliranjem rasta [52]. On je bio toliko uvjeren u taj koncept da je 1909. godine otputovao u London, gdje je dobio dozvolu Hunterova muzeja [17] da otvori lubanju irskog diva Charlesa Byrnea [18]. Otkrio je prošireno tursko sedlo – 21 x 24 x 11 mm [53,54]. U prilog njegovoj teoriji hipersekrecije išla je i remisija akromegalije nakon izvršene hipofizektomije. Na temelju tog zapažanja on uvodi izraz „hormon rasta“ kao temelj hipoteze da je hiperfunkcija prednjeg režnja hipofize odgovorna za pojavu akromegalije [55,56].

Horsley 1906. objavljuje opis prvog uspješnog odstranjenja tumora hipofize transkranijalnim putem [57]. Hermann Schloffer (1868. – 1937.) 1907. godine opisuje odstranjenje tumora hipofize transnazalnim transsfenoidalnim pristupom [58]. Godine 1909. Beclere uvodi radioterapiju u liječenju tumora hipofize [59]. Harvey Cushing modificirao je 1910. prethodne transnazalne tehnike i standardizirao metodu kojom je tijekom dvadesetogodišnjeg razdoblja operirao 274 bolesnika s tumorom hipofize. Zbog niza tehničkih nedostataka te čestih komplikacija i recidiva, on se postupno priklanja transkranijalnoj tehnici [55,60]. Kao iskusan kliničar Cushing nastavlja analizirati i bilježiti svoja zapažanja i ponovo potvrđuje uzročno-posljedičnu vezu eozinofilnog adenoma hipofize i akromegalije [61,62,63].

Za razliku od Cushinga, Herbert McLean Evans (1882. – 1971.), profesor anatomije i embriologije sa Sveučilišta Berkley, koristi se eksperimentalnim metodama i već 1922. godine daje uvjerljive dokaze o biološkim endokrinim učincima ekstrakta hipofize [64]. U suradnji s Choh Hao Lijem, Evans uspijeva izolirati više hormona hipofize, uključujući i hormon rasta 1944. godine, a potom i odrediti mu strukturu, što je bio velik korak u budućoj dijagnostici akromegalije [65,66,67,68,69,70]. Gotovo istovremeno Geoffrey Wingfield Harris (1913. – 1971.),

anatom sa Sveučilišta u Oxfordu, nakon studija portalnog krvotoka hipofize i interakcije mozga i endokrinih organa, postavlja temelje moderne neuroendokrinologije [71,72]. Time je otvoren put kasnijim otkrićima hipotalamičkih hormona koji reguliraju produkciju hormona rasta u hipofizi [73,74]. Novi veliki pomak u dijagnostici akromegalije bila je mogućnost mjerenja hormona rasta u plazmi bolesnika preciznom i vrlo pouzdanom metodom *radioimmunoassay* [75]. Otkriće medijatora između hormona rasta i ciljnog tkiva (inzulinu sličan faktor rasta -1), koji je nazvan somatomedin-C, omogućilo je kliničarima još precizniju procjenu aktivnosti akromegalije [76,77,78]. Identifikacija strukture hipotalamičkog inhibitora hormona rasta somatostatina omogućila je razvoj nove palete lijekova koji se sve uspješnije primjenjuju u liječenju akromegalije [79,80,81,82]. Razvoj molekularnobioloških tehnika omogućio je bolje razumijevanje patogeneze adenoma hipofize i otvorio put budućoj primjeni nanomedicine, genske terapije i nakraju posve personalizirane medicine u liječenju akromegalije [83,84,85,86,87].

Bitno unapređenje dijagnostike tumora hipofize, pa i somatotropnih adenoma, postignuto je uvođenjem kompjutorizirane tomografije, a potom i magnetske rezonancije, koje se vrlo dinamično razvijaju [88,89,90,91].

Istraživanja krajem 19. stoljeća u ovom dinamičnom području ukazala su na mozak kao centar kontrole kompleksnih biokemijskih funkcija tijela, a njegovi istraživači stvorili su nove medicinske discipline: neurologiju i endokrinologiju, a potom i područje neuroendokrinologije. Prvi pokušaji liječenja akromegalije imaju dugu povijest. Kirurgija je uskoro postala dijelom tog novostvorenog polja, posebice istražujući i razvijajući različite tehnike i pristupe nekad nezamislivim područjima mozga operativnim putem. Talijanski liječnik David Giordano (1864. – 1954.) između 1890. i 1896. godine intenzivno proučava taj problem serijom anatomske studije na leševima. Od 1897. godine u daljnjim anatomske istraživanjima on primjenjuje transglabularno transnazalni pristup hipofizi [92]. Caton i Paul 1893. godine opisuju pokušaj kirurškog liječenja jake glavobolje u bolesnika s tumorom hipofize i kliničkom slikom akromegalije. Procijenili su da je uzrok glavobolje povećan intrakranijalni tlak i učinili dekompresijsku kraniotomiju, međutim bolesnik je završio letalno [93]. Nakon što je glasoviti engleski neurokirurg Victor Horsley (1857. – 1916.) u Londonu 1904. godine izveo prvu operaciju tumora hipofize transkranijalnim pristupom, brojni kirurzi prihvatili su tu metodu [94,95].

Austrijski kirurg Hermann Schloffer (1868. – 1937.) uočio je da nosna šupljina i sinus sfenoidne kosti sežu do prednjeg zida turskog sedla te da je to put kroz koji se najlakše dolazi do hipofize. Rezultate svojih istraživanja objavio je 1906. godine u Pragu [96], a godinu dana kasnije, 1907. u Innsbrucku, ostvario je svoju

Slika 5. Hermann Schloffer
(1868. – 1937.)



genijalnu ideju da transsfenoidalnim pristupom, prvi put, u lokalnoj anesteziji s kokainom, uspješno operira tumor hipofize [58]. Ubrzo potom transsfenoidalna kirurgija hipofize razvijala se neovisno i liječnici diljem svijeta, među kojima znamenito mjesto zauzima Harvey Cushing (1869. – 1939.), operiraju tumore hipofize koristeći se opisanom metodom [97,98].

Nakon početnog uspjeha velik broj kirurga i ORL specijalista prihvatili su tu metodu uz veće ili manje modifikacije, ovisno o raspoloživoj opremi i osobnim afinitetima. Kanadski neurokirurg Jules Hardy zaslužan je za modernu standardizaciju te metode, uvođenje intraoperacijske rendgenske kontrole pozicije instrumenata te primjenu mikrokirurške operacijske tehnike. Hardy je 1962. godine objavio prve rezultate o mogućnosti selektivnog liječenja mikroadenoma uz očuvanje zdravog tkiva hipofize [99]. Nakon ohrabrujućih Hardyjevih rezultata ta je metoda u svijetu širokoprihvaćena kao dominantna metoda liječenja tumora selarne regije. Danas, cijelo stoljeće nakon njezina uvođenja, tom metodom operira se više od 95% tumora selarne regije. Transsfenoidalni pristup operaciji tumora hipofize s pravom možemo smatrati pretečom koncepta minimalno invazivne kirurgije [100,101].

Iz radova dr. Ante Šercera (1896. – 1968.) saznajemo da je dr. Aleksandar Blašković (1882. – 1953.) davne 1922. godine izveo prvih šest hipofizektomija transsfenoidalnim pristupom. Važno je naglasiti da se u to vrijeme navedeni operacijski zahvat izvodio u samo nekoliko europskih centara, odnosno u manje od 10 u cijelom svijetu [49,50,51,100,102,103]. Šercer je 1926. godine objavio članak *Kada i kako da operiramo tumore hipofize*. U radu se analiziraju razni modaliteti transnazalnih pristupa, utvrđuju ciljevi kirurškog liječenja, razrađuju indikacije za ope-

racijsko liječenje i mogućnost primjene radioterapije. U analizi vlastitih rezultata vrlo je kritičan. Neki od zaključaka prof. Šercera i danas su aktualni [104]. Prvi sastanak Jugoslavenskog otoneurooftalmološkog društva održan u Zagrebu 19. siječnja 1927. dobar je pokazatelj interesa predstavnika raznih medicinskih specijalnosti (od oftalmologa do otorinolaringologa, psihijata i neurologa) koji su prezentirali svoja iskustva, spoznaje i postupke upravo razmatrajući probleme tumora hipofize [105]. Nakon što je 1925. uvedena u registar otorinolaringoloških operacija, transsfenoidalna operacija tumora hipofize postaje trajni izazov i tema proučavanja niza Šercerovih učenika i suradnika. Povratkom prof. dr. A. Šercera u bolnicu *Sestara milosrdnica* 1946. godine detaljno se obrađuju anatomske odnose nosnog septuma i sfenoida, kao i odnos sfenoida prema hipotalamo-hipofizarnom području s ciljem primjene u novim uvjetima kirurgije i radio-kirurgije hipofize. Tim su se problemima bavili Drago Perović (1888. – 1968.), Jelena Krmptić (1921. – 2008.), Đorđe Nemanić (1920. – 1998.), Mihovil Novoselec, Marko Pećina i Ivo Padovan (1922. – 2010.) [106,107,108,109,110,49,50]. Padovan prihvaća sva iskustva svog učitelja i drugih suvremenika te razrađuje svoju modifikaciju, tzv. transefemoidalni pristup [111,112,113,114]. Pedesetih godina prof. dr. Danko Riessner (1907. – 1973.) i prim dr. Nedjeljko Popov (1919. – 1986.) transkranijalnim frontotemporalnim pristupom operiraju tumore selarne regije, a u liječenju tumora hipofize primjenjuju i radioaktivno zlato (Au^{198}), koje pod rendgenskom kontrolom, uz pomoć specijalnog instrumenta, pristupajući kroz nos i sfenoidni sinus, implantiraju u hipofizu [115,116].

Napretku pituitarne kirurgije pridonio je nagli razvoj kliničke endokrinologije i molekularne biologije endokrinog sustava. Početkom osamdesetih godina instalirani su prvi visokorezolutni aparati za kompjutoriziranu tomografiju (CT) koji su omogućili vizualizaciju manjih mikroadenoma. Prof. dr. Mladen Sekso (1922. – 2003.), predstojnik Klinike za unutarnje bolesti, osniva multidisciplinarni Centar za neuroendokrinologiju i bolesti hipofize, u kojem u timskom radu, uz endokrinologe, sudjeluju inženjeri medicinske biokemije, neuroradiolozi, neurokirurzi, oftalmolozi, ginekolozi, neurolozi, psihijatri, neuropatolozi i ORL specijalisti [117,118]. Razvijen je vrlo sofisticiran sustav intraoperacijskog praćenja koji uključuje vizualnu i radiološku vizualizaciju, intraoperativnu histološku analizu te intraoperacijsko brzo određivanje hiperproduciranog hormona [119]. U takvu okruženju, osim praktičnog rada i obrade velikog broja bolesnika s tumorima hipofize, nastali su i brojni stručni i znanstveni radovi posvećeni izučavanju akromegalije [120-137].

Gotovo istovremeno s razvojem neurokirurških metoda liječenja tumora hipofize počinje i primjena radioterapije, koja je također prolazila brojne konceptualne i tehnološke promjene i unapređenja.

Nakon što je 1895. godine Wilhelm Conrad Röntgen (1845. – 1923.) otkrio x-zrake, Henri Bacquerel (1852. – 1908.) prirodnu radioaktivnost, a supružnici Pierre (1859. – 1906.) i Maria Curie (1876. – 1934.) godine 1898. radij Ra 226, Pierre Curie uočava učinak γ -zraka (gama-zraka) na živo tkivo, te već 1901. počinju prvi klinički pokusi i primjena radija u humanoj medicini. Zahvaljujući dobrim rezultatima, indikacije za tu vrstu terapije sve su se više širile [51]. Neposredno nakon otkrića rendgenskih zraka javljaju se prvi pokušaji njihove terapijske primjene, u početku vrlo ograničene zbog slabe prodornosti rendgenskih zraka iz tadašnjih aparata. Prvu primjenu radioterapije u liječenju tumora hipofize opisuje M. Bec-lare 1909. godine [138,139].

Upotreba radioterapije u Hrvatskoj ima dugu tradiciju [51]. Mira Mašek-Breitenfeld (1898. – 1987.) iz Oftalmološke klinike Alberta Botterija u Zagrebu objavljuje 1928. godine opsežnu publikaciju pod nazivom *Prilog klinici tumora hipofize s osobitim obzirom na smetnje sa strane vidnog organa* [140]. Opisuje 11 pacijenata koji su došli u očnu kliniku u razdoblju 1925. – 1927. godine uglavnom zbog smetnji vida. Operativnom zahvatu zbog tumora hipofize bilo je podvrgnuto sedam bolesnika. U dva slučaja operativni zahvat bio je izvršen u ORL klinici doktora Oskara Hirscha (1877. – 1965.) u Beču, a ostali u Zagrebu u Klinici za otorinolaringologiju. Autorica navodi da su operirani transseptalnom endonazalnom metodom. Kod prve pacijentice koju autorica opisuje operacija je izvršena kod dr. Hirscha u Beču. *Izvedeno je skidanje prednje stijenke sinusa sfenoidalisa, čime je omogućeno osvijetljavanje hipofize radijem, dakle napravljena je kombinirana operativna terapija i terapija radijem, nakon čega je došlo do znatnog poboljšanja.* Riječ je očito o počecima primjene brahiterapije s obzirom na činjenicu da je primjena radioterapije u liječenju tumora hipofize već bila uvedena 1909. godine [51].

Pedesetih godina prošlog stoljeća radioaktivno zlato Au^{198} i radioaktivni itrij Y^{90} sve se češće upotrebljavaju u liječenju tumora hipofize [51,141]. Lars Leksell (1907. – 1986.) 1952. pozitivno izvještava o intrakavitalnoj aplikaciji radioaktivnih izotopa u slučajevima kraniofaringeoma i cističnih adenoma hipofize. Metoda je minimalno invazivna, daje dobre rezultate i rasterećena je pobola koji susrećemo pri otvorenim operacijama i vanjskom zračenju [141]. U tadašnjoj Kliničkoj bolnici *Dr. Mladen Stojanović* implantacija radioaktivnih materijala u adenome hipofize primjenjuje se u Klinici za ORL i na Neurokirurškom odjelu Klinike za kirurgiju [112,113,114,115]. Razvoj i dostupnost supervoltažnih uređaja postupno potiskuje metode brahiterapije te se sve rjeđe primjenjuju. Teleizotopni supervoltažni uređaji na bazi radioaktivnog kobalta emitiraju γ -zračenje snage 1,17 i 1,33 MeV, a snopovi zračenja posve su homogeni. Od supervoltažnih uređaja za akceleraciju elektrona i stvaranje x-zraka visoke energije danas se upotrebljavaju

uglavnom linearni akceleratori, betatroni i sinhotroni. Razvoj radiobiologije proširio je indikacije za adjuvantnu primjenu radioterapije. Razvijaju se metode stereotaktičke radioterapije koje, zahvaljujući svojoj sofisticiranosti, dobivaju naziv stereotaktička radiokirurgija. Lars Leksell 1968. godine uvodi prototip gama-noža (*Gamma Knife*) u kliničku primjenu. Zahvaljujući razvoju kompjutorizirane tomografije mozga te osobito magnetske rezonancije, stvoreni su tehnološki uvjeti za razvoj radiokirurgije hipofize [142,143,144,145,146]. Prvi gama-nož uređaj u Republici Hrvatskoj instaliran je 9. travnja 2004. u Kliničkom bolničkom centru Zagreb [51]. Dok tradicionalnom radiokirurgijom (*Gamma knife*) možemo tretirati samo manje adenome hipofize, nerijetko veliki invazivni adenomi s infiltracijom kavernoznih sinusa i lubanjske osnovice zbog veličine ili lokalizacije ostaju izvan dometa. *Cyber Knife*, robotizirani radiokirurški sustav, na temelju 3D slike patološkog procesa uz pomoć računala upravlja robotom i omogućuje tretman takvih tumora zrakama visoke energije iz više različitih smjerova [147,148].

Izučavanje povijesti liječenja svake bolesti poučno je i fascinirajuće. U slučaju akromegalije bilo je povremenog beznađa i lutanja. Ipak razvoj mikrokirurških tehnika, neuroradioloških metoda osobito CT-a i MR-a, suvremene radijacijske onkologije i posebice neuroendokrinologije održao je znanstveni optimizam i radoznalost. Unatoč svim unapređenjima, ostale su prisutne brojne kontroverze i dvojbe još od vremena Cushinga, koji je na vrhuncu svoje karijere shvatio da se temeljno patološko zbivanje ne događa na razini morfoloških struktura nego na molekularnoj razini. Cushing je 1926. godine izjavio: *Kirurgija hipofize u sadašnje vrijeme praktički je u kamenom dobu svoga razvoja. Doći će vrijeme, možda ne tako dugo, kad će nam biokemičari pokazati kako liječiti većinu najčešćih funkcionalnih adenoma hipofize* [149]. Tim smjerom krenuli su brojni istraživači čiji je rad tijekom sljedećih desetljeća rezultirao velikim otkrićima na temelju kojih su zasnovane posve nove i originalne koncepcije medikamentoznog liječenja hormonalno aktivnih adenoma, osobito prolaktinoma i somatotropinoma. Rezultati medikamentoznog liječenja adenoma hipofize za sada su ograničeni, međutim koncept njihova djelovanja vrlo je obećavajući [150].

Početkom 70-ih dopaminski agonisti bromokriptin i cabergolin prepoznati su kao moguće učinkovito sredstvo u liječenju hiperprolaktinemije i akromegalije [151]. Iza toga uslijedio je niz publikacija koje su bolje definirale njihovu vrijednost, čime je omogućen razvoj nove palete lijekova koji se sve uspješnije koriste u liječenju akromegalije [152,153,154,155]. Hall 1973. i Besser 1974. izvijestili su da parenteralno aplicirana infuzija somatostatina može učinkovito smanjiti razinu hormona rasta [156,157,158]. Unatoč njegovoj učinkovitosti, kratko vrijeme poluraspada somatostatina i parenteralna primjena znatno su ograničili njegovu kliničku

uporabu [158]. Ipak, te studije u ranim 1980-im bile su poticaj za razvoj terapije analogima somatostatina [159,82,160]. U tijeku je prikupljanje ranih iskustava s antagonistima receptora za hormon rasta [161]. Suvremene indikacije za primjenu medikamentozne terapije akromegalije određene su novim protokolom [162]. U slučaju tvrdokornih i recidivirajućih tumora moguće je primijeniti i kombinaciju spomenutih lijekova [163]. Uz dosadašnje modalitete liječenja adenoma hipofize, može se očekivati i skora primjena genske terapije. U tijeku su istraživanja na eksperimentalnim adenomima s adenoviralnim vektorima [164]. U tijeku su vrlo dinamični procesi u znanosti i tehnologiji te je nužno stjecati znanja iz informatičkih, molekularnobioloških i drugih suvremenih znanstvenih disciplina i novih tehnologija te ovladati njihovom primjenom u medicini, a posebno u liječenju tumora hipofize. Nanoznanost i nanotehnologija ulaze u medicinu na velika vrata kroz dijagnostičke uređaje i metode, farmakološke aplikacije, regenerativnu medicinu i bioinženjerstvo. Za desetak godina terapija nanobitima mogla bi postati stvarnost. Njihova primjena mogla bi naći mjesto i u liječenju tumora hipofize.

Velik napredak tehničkih znanosti, posebice informatike, omogućio je brz i snažan prodor u tajne života. U lipnju 2000. godine širokoj javnosti obznanjeno je da je očitana „ljudska knjiga života“, odnosno da je pročitana mapa ljudskog genoma sastavljenog od oko 30.000 gena. Tako je završio projekt pod nazivom *Ljudski genom* koji je započeo 1989. godine. U istraživanja je uloženo više od dvije milijarde dolara [165]. No, koliko je god to otkriće pohvala ljudskom razumu, ono je još uvijek samo otkrivanje veličanstvenih prirodnih zakona koji su omogućili nastanak života. Stoga ne čudi da neki to otkriće nazivaju *svetim gralom* medicine. Način na koji se navedeno otkriće koristi u medicinskim znanostima i klinički primjenjuje impresivan je. Tehnologija molekularne genetike duboko je promijenila biomedicinska istraživanja. Bezbrojni delikatni problemi o kojima se u nedavnoj prošlosti moglo samo nagađati nakon otkrića i definiranja genoma postali su dostupni za izravno proučavanje. Mnogi su mišljenja da će za nekoliko godina za svaki tumor biti moguća terapija nakon što se taj tumor genetski analizira. Ta genetska analiza pokazat će koju terapiju treba primijeniti.

Implementacija informacijske tehnologije u sve vidove i razine stručnog i znanstvenog rada u medicini bitno je poboljšala učinkovitost liječenja, olakšala kvalitetnije vođenje medicinske dokumentacije i otvorila brz pristup novim bibliografskim bazama podataka. Telemedicina sama po sebi nije medicinska struka ni medicinska specijalnost već način na koji medicinske struke realiziraju svoju djelatnost. Pokazalo se da je telemedicina važan čimbenik tehnološke, stručne, financijske i organizacijske ujednačenosti razvoja zdravstvenog sustava. Telemedicina, iako novo područje, u velikoj mjeri već promijenila načine pru-

žanja zdravstvene zaštite, a još je više utjecala na načine osmišljanja medicine budućnosti. Bez obzira na to hoće li tehnološka realnost višestruko nadmašiti optimistična očekivanja, može se pretpostaviti da će telemedicina u nastupajućem razdoblju biti jedno od područja koje će znatno pridonijeti medicinskoj znanosti i praksi. To će osobito doći do izražaja u aktivnoj interakciji s ekspertima različitih struka pri rješavanju složenih i zahtjevnih multidisciplinarnih problema kakvi su tumori hipofize [166].

Tehnologija koja se upotrebljava u neurokirurgiji stalno se mijenja i usavršava. Operacijski mikroskopi stalno se unapređuju ne samo sve boljom optikom, rasvjetom, većom preciznošću i jednostavnijim korištenjem nego i sve većom mogućnošću povezivanja i umrežavanja s ostalim sofisticiranim sustavima kao što su stereotaksija i neuronavigacija te intraoperativni *neuroimaging*, čime se postiže viša razina kirurškog rada. U primjeni je *PoleStar*, intraoperativni MR, koji se lako može integrirati s postojećom tehnologijom u operacijskoj sali. Ona pruža 3D vizualizaciju u realnom vremenu i omogućuje resekciju tumora uz poštivanje koncepta minimalne invazivnosti i poboljšanje ishoda operacije [167].

Kirurška robotika nova je tehnologija u razvoju, a robotske operacije smatraju se novom revolucijom u kirurgiji. Iako je još uvijek u fazi razvoja, nema sumnje da će postati važan alat u kirurškom armamentariju. Mada su današnji roboti još uvijek neinteligentni strojevi, velik napredak učinjen je u širenju njihove primjene. Povijest robotike u kirurgiji započinje robotom *Puma 560*, koji se upotrebljava od 1985. za obavljanje neurokirurških biopsija. Primjena robotskih operacija brzo se širi na više različitih kirurških disciplina [168,169,170]. Tehnički, mnogo toga treba učiniti prije nego što se potpuno ostvari potencijal robotskih operacija. Robotske operacije možemo definirati kao kirurški zahvat koji uz dodatak računalne tehnologije poboljšava interakciju između kirurga i pacijenta tijekom kirurške operacije, a pretpostavlja određeni stupanj kontrole, do sada potpuno rezerviran za kirurga. Robotski asistirana kirurgija razvijena je da prevlada ograničenja minimalno invazivne kirurgije ili kako bi se poboljšala sposobnost kirurga da obavljaju otvorene operacije. Robotska kirurgija ima potencijal da prevlada mnoga ograničenja i nedostatke klasične endoskopske kirurgije, kao što je nedostatak bimanualne spretnosti. Hrvatski institut za tehnologiju (HIT), unutar poznatog TEST programa, nastavlja praksu stručne potpore i financiranja inovativnih tehnoloških projekata. Tako je HIT s Fakultetom strojarstva i brodogradnje Sveučilišta u Zagrebu, KBC-om *Dubrava* i Hrvatskim institutom za istraživanje mozga potpisao ugovor vrijedan 2.380.000,00 kuna za financiranje projekta pod nazivom *Primjena robota u neurokirurgiji* čiji je cilj razviti interaktivnu upravljačku podršku i tehničko okruženje za robotski sustav koji će asistirati pri više različitih vrsta neurokirur-

ških operacija. Dana 17. srpnja 2013. u Kliničkoj bolnici *Dubrava* prvi je put javnosti predstavljeno kliničko ispitivanje projekta *Primjena robota u neurokirurgiji - RONNA (RObotic Neuro-NAvigation)* u realnom okruženju operacijske sale.

Tehnologija je primjena znanosti u funkciji poboljšanja svakodnevnog života. Iako je logično očekivati da znanost prethodi tehnološkom napretku, povijest često pokazuje da s vremena na vrijeme „meštri“ s puno ljubavi, entuzijazma, pokušaja i pogrešaka, a ne na temelju znanstvenih dokaza, ostvare genijalan tehnološki napredak.

Razvoj i primjena tehnologije rastu gotovo eksponencijalno u području cijele medicine, a posebno u kirurškim strukama. Neurokirurgija evidentno prednjači u tom procesu. Svjetska federacija neurokirurških društava (WFNS) 2006. je godine osnovala Odbor za praćenje razvoja neurokirurške tehnologije. Cilj mu je pridonijeti što objektivnijoj procjeni vrijednosti novih neurokirurških tehnologija te omogućiti adekvatnu edukaciju i promidžbu praktične primjene širokog spektra dijagnostičkih i terapijskih unapređenja u neurokirurgiji [171].

Čini se da izreka da nas čeka „bolje sutra“ nije samo fraza nego činjenica. Zasluga za to u velikoj mjeri pripada tehnologiji koja će u skoroj budućnosti postati još važniji dio našeg života. Važnu ulogu u takvom trendu ima novac. Nove tehnologije namijenjene poboljšanju života izlaze na komercijalno tržište od nekoliko milijardi ljudi, pa investiranje u takve inovacije daje izgleda za ostvarenje većeg profita. Velik utjecaj u tome imaju i sami znanstvenici, koji tvrde da je došlo vrijeme humaniziranja tehnologije. Čini se da su stvoreni preduvjeti da razvoj tehnologije učini kvalitetu i način života boljim, a ljude još ljudskijima, sretnijima i zadovoljnijima.

Literatura

1. Kaštelan D, Dusek T, Vizner B, Gnjidić Z, Orlić ZC, Kusec V, Heinrich Z, Vrkljan M, Korsić M; Croatian Society of Endocrinology guidelines for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Lijec Vjesn.* 2012 Mar-Apr;134(3-4):65-8.
2. Jane J. A. Jr., Thapar K, . Laws E. R. Jr; Acromegaly: historical perspectives and current therapy. *Journal of Neuro-Oncology* 2001; 54:129-137.
3. "Akhenaton" (king of Egypt) - Britannica Online Encyclopedia" Britannica.com. Revidirano 25. 8. 2012.
4. Alfred C, Sandison AT. The Pharaoh Akhenaten: A Problem in Egyptology and Pathology. 1963; 36:293.
5. Wass JAH, ed. Treating Acromegaly 100 Years On. Society for Endocrinology, 1994; 3-4.
6. Sheaves R; A history of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2:7-28.
7. Roberts A. Sowers of Thunder, Giants in Myth and History. London: Richer & Co, 1978.

8. Lyons AS. Greek medical mythology and the healing temples of Asclepios. In Lyons AS, Petricella XX. *Medicine: An illustrated history*. Abradale Press. Harry N Abrams, Inc. Publishers 1987; 165-183.
9. Aristotle. *Works*. Prijevod D'Aray W. Thompson. Oxford: Clarendon Press, 1910.
10. Siegel RE. *Galen's System of Physiology and Medicine*. His doctrines and observations on blood flow, respiration, humors and internal disease. Basel and New York: S. Karger, 1968.
11. Lower R, *Dissertatio de origine catarrhi in qua ostenditur illum non provenire a cerebro*. In *Tractatus de corde*. Londini: typ. J. Redmayne, 1670; 21-239.
12. Sheaves R. Giants in history. In Wass JAH, ed. *Treating Acromegaly 100 Years on*. Society for Endocrinology, 1994; 41-45.
13. Lee PJ. *Giant: The Pictorial History of the Human Colossus*. A. S. Barnes and Co., 1970.
14. de Herder W; *Acromegalic gigantism, physicians and body snatching. Past or present? Pituitary* (2012) 15:312-318.
15. Borden, Theophile de. *Recherches Anatomiques sur la position des Glandes et leur Action*. Paris: G. F. Quillan, 1751.
16. Dobson J. John Hunter. Edinburgh: E and S Livingstone, 1969.
17. Dobson J; *The Place of John Hunter's Museum*. *Ann R Coll Surg Engl*. 1963; 33(1):32-40.
18. Landott AM, Zachmann M. The Irish giant: New observations concerning the nature of his ailment. *Lancet* 1980; 1:1311-1312.
19. Bernard C. *Lecons de Physiologie Experimentale Appliquee a la Medecine*. 2 vols. Paris: J. B. Bailliere, 1855.
20. Addison T; *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. London: Samuel Highley, 32 fleet street. 1855.
21. Trousseau A. *Bronze Addison's disease*. *Arch Gen Med* 1856; 4:478.
22. Brown-Sequard C. E. *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales*. *CR Acad Sci Paris* 1856; 43:422-425.
23. Borell M. Brown-Sequard. *Organotherapy and its appearance in America at the end of the nineteenth century*. *Bull Hist Med* 1976; 50(3):309-320.
24. Horsley V. *On the function of the thyroid glands*. *Proc R Soc London* 1884; 1895; 38:5-7.
25. Horsley V. *The Brown Lectures on Pathology. The thyroid gland: its relation to the pathology of myxoedema and cretinism, to the question of the surgical treatment of goitre, and to the general nutrition of the body*. *British Medical Journal*. 1885; 1:111-115.
26. Murray GR. *Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injection of an extract of the thyroid gland of a sheep*. *Br Med J* 1891; 2:796-797.
27. Marie P; *Sur deux cas d'acromegalie. Hypertrophie singuliere non congenitale des extremités supereures, inferieures et cephaliques*. *Rev Med* 1885/6:297-333.
28. Marie P, de Souza-Leite JD. *Essays on Acromegaly*. London: New Sydenham Society. 1891.
29. Fritsche CF, Klebs E; *Ein beitrug zur Pathologie des Riesenwuchses. Klinische und pathologisch-anatomische untersuchungen*. Leipzig, 1884, Vogel, FCW.

30. Langer K; Über Wachstum des menschlichen Skelets, mit Bezug auf den Riesen. Denkschr der Kais Akad der Wissensch zu Wien Math – naturw 1872. Kl. p 31.
31. Brissaud E, Meige H; Gigantisme et acromegalie. Journal de medicine et de chirurgie pratiques 1895; 66:49
32. Hutchinson W; The pituitary gland as a factor in acromegaly and giantism. NY Med J 1898; 2:450-453.
33. Hutchinson W; The pituitary gland as a factor in acromegaly and giantism. NY Med J 1898; 12:341-344.
34. Hutchinson W; The pituitary gland as a factor in acromegaly and giantism. NY Med J 1900; 21:89-100.
35. Alibert P; Pre'cis the'orique et pratique des maladies de la peau. 1822. Caille & Ravie: 317.
36. Verga A. Caso singolare de prosopectasia. Reale Ist Lombardo Sci Lettere Bendiconti CI Sci Mat Naturali 1864; 1:111-117.
37. Lombroso C; Merkwürdiger Fall von allgemeiner Hypertrophie (macrosomia) oder scheinbarer Elephantiasis, beobachtet von Prof. Lombroso, mitgeteilt von Dr. Fränkel Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie Physiologie und für Klinische Medizin 1869; 6: p 253.
38. Lombroso C; Caso sinolare di macrosomia. Giornale Ital delle Malattie Venere Milano: 1868.
39. 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.
40. Minkowski O. Über einen Fall von Akromegalie. Berl Klin Wochenscher 1887; 24:371-374.
41. Massalongo R; Sull' acromegalia. Riforma Med 1892; 74:87.
42. Massalongo R; Hyperfonction de la glande pituitaire et acromégalie; gigantisme et acromégalie. Rev Neurol 1895; 3:225.
43. Benda C. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. Berliner Klin Wochensch. 1900; 1205-10.
44. Benda C. Die microscopischen Befunde bei vier Fällen von Akromegalie. Dtsch Med Wochensch. 1901; 27:537-64.
45. Oppenheim H; Discussion Berliner Gessellschaft fur Psychiatrie und nervenkrankheiten. Arch Psychiatr nervenkr 1901; 34:303-304.
46. Ćulumović P; Akromegalija. Liječ Vjesn 1896; 18:8-14.
47. Ćulumović P; Akromegalija. Liječ Vjesn 1896; 18:36-40.
48. Belica B, Gnjidić Ž; Pregled povijesnih zbivanja u području dijagnostike i liječenja tumora hipofize. U: Gnjidić Ž(ur) Suvremeno kirurško liječenje tumora hipofize. Medicinska naklada, Zagreb 2004. 1-8.
49. Fatović Ferenčić S, Gnjidić Ž; Sellar region surgery in Croatia in the first half of 20th century. Croat Med J. 2006; 47:310-17.
50. Fatović Ferenčić S, Gnjidić Ž; Centenary of the first trans-sphenoidal surgery of the hypophysis (Hermann Schloffer 1907.) and its echoes within Croatian neurosurgical practice. Wien Med Wochenschr 2007; 157/23-24: 38-44.

51. Gnjidić Ž, Tumori hipofize – pregled pristupa liječenju tijekom povijesti s posebnim osvrtom na liječenje prolaktinoma. U: Gnjidić Ž ur: Prolaktinomi – medikamentozno ili kirurško liječenje. Medicinska naklada, Zagreb 2010; 13-30.
52. Cushing HW. The Hypophysis Cerebri: Clinical aspects of hyperpituitarism and hypopituitarism. J Am Med Assoc 1909; 53:250-255.
53. Bergland RM. New information concerning the Irish giant. J neurosurg 1965; 23:265-269.
54. McAlister NH. John Hunter and the Irish giant. Can Med Assoc J 1974; 111:256-257.
55. Cushing H. The Pituitary Body and Its Disorders: Clinical Status Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri. Philadelphia: JB Lippincott, 1912.
56. Mammis A, Anderson Eloy J, Liu J. K. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities Historical vignette. Neurosurg Focus 2010; 29 (4):E1,
57. Horsley V. On the technique of operation on the central nervous system. Lancet. 1906; 2:484-90.
58. Schloffer H. Erfolgreiche Operationen eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. Wien Klin Wochenschr. 1907; 20:621-624.
59. Beclere M. Le traitement medical de tumeurs hypophysaires, du gigantisme et de l'acromegalie par la radiotherapie. Bull Mem Soc med 1909; 27:274-293.
60. Cushing H, Davidoff LM. Studies in acromegaly: basal metabolism. Arch Int med 1927; 39:673-697.
61. Cushing, H., Davidoff, L. M. Studies in Acromegaly: IV. The Basal Metabolism , Arch. Int. Med. 1927; 39:673-697.
62. Davidoff, L. M., Cushing, H. Studies in Acromegaly: VI. The Disturbances of Carbohydrate Metabolism, Arch. Int. Med. 1927; 39:751-779.
63. Cushing H., Davidoff L. M. The pathologic findings in four autopsied cases of acromegaly, with a discussion of their significance. Monograph 22, Rockefeller institute for medical research. New York 1927.
64. Evans HM, Long JA. Characteristic Effects upon Growth, Oestrus and Ovulation Induced by the Intraperitoneal Administration of Fresh Anterior Hypophyseal Substance. Proc Natl Acad Sci U S A. 1922; 8(3):38-39.
65. Li CH, Simpson ME, Evans HM. Interstitial cell stimulating hormone II method of preparation amid some physicochemical studies. Endocrinology 1940; 27:803-808.
66. Evans, Herbert M.; Simpson, Miriam E.; Marx, Walter; Kibrick, E. A. Bioassay of the pituitary growth hormone. Width of the proximal epiphysial cartilage of the tibia in hypophysectomized rats Endocrinology 1943; 32:13-17.
67. Li CH, Simpson ME, Evans HM. Adrenocortico tropic hormone. J Biol Chem 1943; 149:514-424.
68. Li CH, Evans HM. The isolation of pituitary growth hormone. Science 1944; 99:2566 183-184.
69. Li CH, Evans HM, Simpson ME. Isolation and properties of hypophyseal growth hormone. J Biol Chem 1945; 159:353-366.

70. Li CH, Simpson ME, Evans HM. Isolation of pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *Science* 1949; 109:445-446.
71. Harris GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev* 1948; 28:139.
72. Harris GW. *Neural Control of the Pituitary Gland*. London: Arnold, 1955.
73. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179:77-79.
74. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Webrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumour that caused acromegaly. *Science* 1982; 218:585-587.
75. Glick SM, Roth J, Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature* 1963; 199:784.
76. Daughaday WH, Hall K, RobenMS, Salmon WD, Brande JL, van den, Wyk JJ van. Somatomedin: Proposed designation for sulphation factor. *Nature* 1972; 235:107.
77. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structured homology with pro-insulin. *Biol Chem* 1978; 253:2769.
78. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-c. *N Engl J Med* 1979; 302:1138.
79. Krulich L, McCann SM; Effect of GH-releasing and GH-inhibiting factor on the release and concentration of GH in pituitaries incubated in vitro. *Endocrinology* 1969; 85:319–324.
80. Brazeau P, Vale W, Borgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J,Guillemin R; Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179:77-79.
81. Hall R, Schally AV, Evered D, Kastin AJ, Mortimer CH, Tunbridge WMG, Besser GM, Coy DH, Goldie DJ, McNeilly AS, Phenekos C, Weightman D; Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet* 1973; 2:581-584.
82. Plewe G, Krause U, Beyer J, Neufeld M, del Pozo E; Longacting and selective suppression of growth hormone secretion by somatostatin analogue SMS 201-995 in acromegaly. *Lancet* 1984; 2:782-784.
83. Landis C, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallor L. GT-pase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenyl cyclase in human pituitary tumors. *Nature* 1989; 340:692-696.
84. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1427-1433.
85. Spada A, Arosio M, Boichicchio D, Bazzoni N, Vallor I, Bassetti M, Faglia G. Clinical, biochemical and morphological correlates in patients bearing growth hormone secreting tumors with or without constitutively active adenyl cyclase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1421-1426.
86. Walls G.V, Manuel C Lemos M.C, Mahsa Javid M, Bazan-Peregrino M, JeyabalanJ et al: MEN1 gene replacement therapy reduces proliferation rates in a mouse model of pituitary adenomas. *Cancer Res.* 2012; 72(19):5060-5068.

87. Paxton R, Ambrose J. The EMI scanner. A brief review of the first 650 patients. *Br J Radiol.* 1974; 47(561):530-65.
88. Bonneville JF, Cattin F, Dietemann JL. Computed tomography of the pituitary gland. Springer-Verlag, Berlin 1981.
89. Lee BC, Deck MD. Sellar and juxtaseilar lesion detection with MR. *Radiology.* 1985; 157(1):143-7.
90. Oeckler R, Fink U, Mayr B. Neurosurgical experience with magnetic resonance imaging in sellar lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 1986; 81(1-2):3-10.
91. Goldstein SJ, Lee C, Carr WA, Rosenbaum HD, Tibbs PA, Walsh JW; Magnetic resonance imaging of the sella Turcica and parasellar region. A clinical-radiographic evaluation with computed tomography. *Surg Neurol.* 1986; 26(4):330-7.
92. Artici M, Pastore F, Fraioli B, Giuffrè R. The Contribution of Davide Giordano (1864-1954) to Pituitary Surgery: The Translabellar-Nasal Approach. *Neurosurgery* 1998; 42:909-912.
93. Caton R, Paul FT. Notes on a case of acromegaly treated by operation. *Br Med J* 1893; 2:1421-1425.
94. Horsley V. On the technique of operations on the central nervous system. *BMJ.* 1906; 2:411-23.
95. Tan T-C, Black P. Sir Victor Horsley (1857-1916): Pioneer of Neurological Surgery. *Neurosurgery* 2002; 50:607-611.
96. Schloffer H. Zur frage der Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Beitr Klin Chir* 1906; 50:767-817.
97. Cohn E, Papel I, Holliday M; Transsphenoidal approach to the sella: The Johns Hopkins Experience. *Laryngoscope* 1984; 94:1066-1074.
98. Welbourn RB. The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 1986; 100:1185-90.
99. Hardy J. Excision of pituitary adenomas by transsphenoidal approach. *Union Med Canada* 1962; 91:933-945.
100. Gnjidić Ž. Suvremeno kirurško liječenje tumora sellarne regije. *Liječ vjesn* 2004; 126: 26-31.
101. Fahlbusch R, Honegger J, Schott W, Buchfelder M. Results of surgery in acromegaly. In Wass J, ed. *Treating Acromegaly. 100 Years On.* Bristol: Society for Endocrinology, 1994; 49-54.
102. Gnjidić Ž, Kovač D, Petric V, Sajko T, Talan-Hranilović J. 80 godina kirurgije hipofize u kliničkoj bolnici „Sestre milosrdnice“ *Liječ vijesn* 2002; 124:389-393
103. Šercer A. Beitrag zur Therapie und Klinik der Hypophysentumoren auf Grund eigener Beobachtungen. *Čas Lek Čes* 1927; 66:568.
104. Šercer A. Kada i kako da operiramo tumore hipofize. *Med Pregl* 1927; 12:480-482
105. Prvi sastanak Jugoslavenskog oto-neuro-oftalmološkog društva održan u Zagrebu 19. januara 1927. *Liječ Vjesn* 1927; 49:383.
106. Perović D. Kauzalno rješenje zagonetke zašto tanke pregrade između pneumatskih prostora ne budu resorbirane. *Rad JAZU, knj 336 Zagreb* 1964.

107. Krmpotić J, Spaventi Š, Nemanjić Đ. Welchen Weg soll man zur Ausschaltung der Hypophysenfunktion wahlen? Zeitschrift für Laryngologie-Rhinologie-Otologie und ihre Grenzgebiete 1966; 9:624-630.
108. Krmpotić J. Hipofizektomija kod tumora hipofize i drugih malignoma glave i vrata. U: Šercer A; Otorinolaringologija Jugosl. leksik. zavod Zagreb 1965; 2:472-476.
109. Novoselec M, Pećina M, Nemanjić M. Recessus occipitalis sinus sphenoidalis. Radovi Med. Fak. Zgb. 1966; 14(2):211-218.
110. Novoselec M, Pećina M, Nemanjić M. Varijacije i odnos udubine za hipofizu. Symposia otorhinolaringologica Jugoslavica 1966; (3-4):431-436.
111. Padovan I. Une voie favorable d'acces à la selle turcique. 56^eme Congrès français d'Otorhinolaryngologie, Paris 1958; 43-50.
112. Padovan I, Sekso M, Spaventi Š. Radio-kirurška terapija tumora hipofize. An. Klin. boln. „Dr. M. Stojanović“ 1963; 2:350-359.
113. Kožić M, Padovan I. Hipofizektomija. Medicinska enciklopedija, Jugosl. leksik. zavod, Zagreb, 1968; 3:224-226.
114. Padovan I. The role of modern rhinosurgeon in intervention concerning the pituitary gland. Symp ORL Jug 1970; 1-2:1-39.
115. Keros P. Stoljeće neurokirurške djelatnosti u Hrvatskoj i razvoj Klinike za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1994; 16-19.
116. Kovač D, Mlinarić I. Prikaz stoljetnog razvoja kirurgije u Kliničkoj bolnici „Dr. Mladen Stojanović“ u Zagrebu. Saopćenja 1985; 28:143-159.
117. Sekso M. Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma K. B. „Dr. M. Stojanović“ 1959-1984. Bilten, Zagreb 1986.
118. Marotti M, Lovrenčić M, Kalousek M. Vrijednost frontalne i sagitalne rekonstrukcije u dijagnostici hipofiznih tumora. Liječ vjesn 1984; 106:429-434
119. Mildner B, Gnjidić Ž. A Fast Immunoradiometric Assay of human Growth Hormone. Food Technol. Biotechnol 1997; 35:33-37
120. Gnjidić Ž, Popov N. Selektivna transsfenoidalna adenomektomija kao metoda izbora u kirurškom liječenju mikroadenoma hipofize. Acta Chirurgica Iugoslavica 1983; S 1. 30: 339-342.
121. Gnjidić Z, Gnjidić Ž. Acromegalic arthropathy. Proceedings of the second Yugoslav Greek Meeting of Rheumatology, Zagreb, 11.-12.XI 1985. Ur: Jajić I. 214-219.
122. Gnjidić Z, Gnjidić Ž. Osteohondroartikularne promjene kod akromegalije. Zbornik radova XVIII stručnog sastanka internista Slavonije Osijek 1987; 354-359.
123. Lovrenčić M, Kalousek M, Sekso M, Vizner B, Gnjidić Ž. CT in pituitary tumors with emphasis on prolactin and Growth-hormone secreting adenomas. Computer Aided Neuroradiology Ed: A. Colabor, M. Slonardi CIC Edizioni Internazionali. Roma, 1987; 431-434.
124. Sekso M, Vizner B, Reiner Ž, Gnjidić Ž, Škrablin-Lukić S, Brkić K. Razine hormona rasta i prolaktina u serumu prije, tijekom i neposredno nakon transsfenoidalne selek-

- tivne adenektomije u bolesnika s akromegalijom i prolaktinskim tumorima hipofize. *Acta med. iug.* 1987; 41:229-244.
125. Mildner B, Gnjiđić Ž, Vizner B, Sekso M. Brza metoda određivanja humanog hormona rasta. A fast method of human growth hormone determination. *Med. razgl.* 1988; 27: Suppl 4, 87-91.
126. Gnjiđić Ž. Odgovor hormona rasta na primjenu tireoliberina u akromegaličkim bolesnika prije i nakon transsfenoidalne adenomektomije. Magistarski rad, Zagreb; 1989.
127. Gnjiđić Ž; Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličkim bolesnika operiranih transsfenoidalnim pristupom. Doktorska disertacija, Zagreb; 1994.
128. Gnjiđić Ž, Iveković R, Rumboldt Z, Malenica M, Vizner B, Berković M; Chiasma syndrome in acromegalic patients - corelation of neuroradiologic and neuroophthalmologic findings. *Coll. Antropol.* 2002; 26:601-608.
129. Gnjiđić Ž; Suvremeno kirurško liječenje tumora hipofize. Medicinska naklada, Suizdavač: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 2004.
130. Vrkljan M, Čerina V; Akromegalija suvišak i nedostatak hormona rasta. Birotisak, Zagreb 2004.
131. Vizner B i sur; Bolesti hipofize. Medicinska naklada, Zagreb, 2005.
132. Gnjiđić Ž, Sajko T, Kudelić N, Malenica M; Transsphenoidal approaches in pituitary tumor surgery-a review. *Acta Clin Croat* 2006; 45:53-60.
133. Vrkljan M, Matovinović M, Marić A, Bekić M, Zah T, Rešetić J, Vizner B, Pećina H.I, Čerina V, Gnjiđić Ž; Incidence of Pituitary Tumors in the Human Population of Croatia. *Coll. Antropol* 2006. 30: 157-161
134. Gnjiđić Ž, Sajko T, Malenica M, Kudelić N, Talan-Hranilović J, Rumboldt Z. Oblique transsphenoidal approach to the cavernous sinus. *Neurologia medico-chirurgica* 2008; 48:433-439.
135. Horvat A, Kolak J, Gopčević A, Ileš M, Gnjiđić Ž. Anesthetic management of patients undergoing pituitary surgery. *Acta Clin Croat* 2011; 50:209-216.
136. Gnjiđić Ž, Stipić D. Epidemiologija tumora hipofize. *Medicina fluminensis* 2011; 47: 185-190.
137. Gnjiđić Ž. ur; Tumori lubanjske osnovice – sadašnjost i budućnost. Medicinska naklada i Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb 2012.
138. Beclere M. Le traitement medical de tumeurs hypophysaires, du gigantisme et de l'acromegalie par la radiotherapie. *Bull Mem Soc med* 1909; 27:274-293.
139. Beclere. The radiotherapeutic treatment of tumours of the hypophysis, gigantism and acromegaly. *Arch Roentgen Ray* 1909; 111:114.
140. Mašek –Breitenfeld M. Prilog klinici tumora hipofize s osobitim obzirom na smetnje sa strane vidnog organa. *Liječ Vjesn* 1928; 50:419-444.
141. Čepulić E. Kiriterapija. Medicinska enciklopedija, Drugi dopunski svezak, Jugoslavenski leksikografski zavod „Miroslav Krleža“ , Zagreb 1986; 544-545.
142. Leksell L, Liden K, A therapeutic trial with radioactive isotopes in cystic brain tumour. *Radioisotope techniques I. Med Physiol* 1952. Appl: 1-4.

143. Heinrich Z; Gamma-knife radiokirurgija hipofize. U: Gnjidić Ž: Suvremeno kirurško liječenje tumora hipofize. Medicinska naklada, Zagreb 2004; 119-123.
144. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg.* 2002; 97:525-530.
145. Rähn T, Thorén M, Werner S. Stereotactic Radiosurgery in Pituitary Adenomas. New York: Excerpta Medicine Elsevier; 1991: 303-312.
146. Landolt AM, Lomax N, Scheib SG, et al. Endocrine results of gamma knife radiosurgery in acromegaly and prolactinomas. IN: Kondziolka D, ed. *Radiosurgery.* 4. Basel: Karger, 2002. 87-92.
147. Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, Chang SD, Harsh GR 4th, Adler JR Jr, Soltys SG, Gibbs IC, Remedios L, Katznelson L; Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary.* 2007; 10(1):19-25.
148. Chul Bum Cho, Hae Kwan Park, Won Il Joo, Chung Kee Chough, Kyung Jin Lee, Hyoung Kyun Rha; Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *Korean Neurosurg Soc.* 2009; 45(3): 157-163.
149. Bonneville JF, Cattin F, Dietemann JL; Computed tomography of the pituitary gland. Moto knjige, Springer-Verlag, Berlin 1981.
150. Gnjidić Ž; Pregled suvremenih terapijskih mogućnosti i smjernica kirurškog liječenja tumora selarne regije. U: Gnjidić Ž: Suvremeno kirurško liječenje tumora hipofize. Medicinska naklada, Zagreb 2004., 75-84.
151. Wass JA, Thorner MO, Morris DV, Rees LH, Mason AS, Jones AE, Besser GM: Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Br Med J* 1977; 1:875-878,
152. Colao A, Lombardi G: Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998; 352:1455-1461.
153. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A: Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:374-378.
154. Jaffe CA, Barkan AL: Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:713-735.
155. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D: Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol* 1998; 139:516-521.
156. Hall R, Besser GM, Schally AV, Coy DH, Evered D, Goldie DJ, Kastin AJ, McNeilly AS, Mortimer CH, Phenekos C, et al. Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet.* 1973; 15;2(7829):581-584.
157. Besser GM, Mortimer CH, Carr D, Schally AV, Coy DH, Evered D, Kastin AJ, Tunbridge WM, Thorner MO, Hall R: Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly. *Br Med J* 1974; 1:352-355.
158. Besser GM, Mortimer CH, McNeilly AS, Thorner MO, Batistoni GA, Bloom SR, Kastrup KW, Hanssen KF, Hall R, Coy DH, Kastin AJ, Schally AV: Long-term infusion of growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly: effects on pituitary and pancreatic hormones. *Br Med J* 1974; 4:622-627.

159. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless R: SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31:1133-1140.
160. Klibanski A, Melmed S, Clemmons DR, i sur; The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome. *Pituitary*. 2010; 13(3):266-286.
161. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ; German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156(1):75-82.
162. Balti EV, Akwo EA, Fezeu L, Kengne AP, Sobngwi E, Mbanya JC. Somatostatin analogues, dopamine agonists or growth hormone antagonists for pituitary adenoma-induced acromegaly. (Protocol). Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>.
163. Lamberts S, Hofland L; Future treatment strategies of aggressive pituitary tumors. *Pituitary* 2009; 12:261-264.
164. Rodriguez SS, Castro MG, Brown OA, Goya RG, Console GM. Gene therapy for the treatment of pituitary tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2009; 4(4):359-370.
165. Gardiner K. Human genome organization. *Curr Opin Genet Dev*. 1995; 5(3):315-322.
166. Telemedicina u Hrvatskoj, knjiga izlaganja na znanstvenom skupu 13. studenoga 1998., Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 1998.
167. Kubben PL, van Santbrink H, ter Laak-Poort M, Weber JW, Vles JS, Granzen B, van Overbeeke JJ, Cornips EM; Implementation of a mobile 0.15-T intraoperative MR system in pediatric neuro-oncological surgery: feasibility and correlation with early postoperative high-field strength MRI. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28(8):1171-80.
168. Sánchez Martín FM, Millán Rodríguez F, Salvador Bayarri J, Palou Redorta J, Rodríguez Escovar F, Esquena Fernández S, Villavicencio Mavrich H. History of robotics: from Archytas of Tarentum until da Vinci robot. (Part I). *Actas Urol Esp*. 2007; 31(2):69-76.
169. Sánchez-Martín FM, Jiménez Schlegl P, Millán Rodríguez F, Salvador-Bayarri J, Monllau Font V, Palou Redorta J, Villavicencio Mavrich H. History of robotics: from archytas of tarentum until Da Vinci robot. (Part II). *Actas Urol Esp*. 2007; 31(3):185-96.
170. Pugin F, Bucher P, Morel P. History of robotic surgery: from AESOP® and ZEUS® to da Vinci®. *J Visc Surg*. 2011; 148(5 Suppl):3-8.
171. Gnjiđić Ž; Umjesto zaključka. U Gnjiđić Ž. Ur: Tumori lubanjske osnovice – sadašnjost i budućnost. Medicinska naklada, Zagreb 2013; 229-234.

Summary

From Myth to Robotics – Development of Knowledge on Acromegaly Throughout History

Acromegalics and giants with their grotesque appearance and large stature since ancient times have attracted the attention of the people and in their folklore were often almost mythical creatures of great strength and power. From the earliest history in almost all cultures find their descriptions.

The first attempt at a medical description given by Johannes Wier 1567th year. However, Pierre Marie 1886th year in two patients describe a clear clinical picture, and for the first time used the term “acromegaly”. Multiple autopsy findings showed a consistent correlation acromegaly and pituitary enlargement. In 1909, Harvey Cushing connects removes increased pituitary and regression of acromegaly and “growth hormone” is considered the pathophysiological trigger. It also became clear that acromegaly and gigantism were the same disease but occurring at different stages of life and not different diseases as initially thought.

Shortly after the initial description of acromegaly, neurosurgeons performed the first transcranial operations. At the University of Innsbruck in 1907. Hermann Schloffer performed the first transsphenoidal surgery on a live patient with a pituitary adenoma. This is perhaps the greatest contribution to academic neurosurgery. Despite the technological limitations of the time, Schlofferov work was innovative in that it laid the foundation for future development and sophisticated transsphenoidal pituitary surgery, influencing prominent surgeons like Oscar Hirsch and Harvey Cushing

In 1909, Harvey Cushing connects removes increased pituitary and regression of acromegaly and “growth hormone” is considered the pathophysiological trigger.

Acceptable effective drug therapy was introduced in 1970 and has pharmacological advances continue to be extensively exercised. It is known that the excess growth hormone causes significant morbidity and mortality and biochemical remission improves disease outcome. Although radiation therapy, medication and gave useful help, surgery provides the best results.

Early diagnosis and early treatment reduces comorbidity, mortality and improve quality of life. The development of basic science and clinical endocrinology will enable progress in understanding the pathogenesis, diagnosis and therapy of acromegaly.

Keywords: acromegaly; gigantism; history; pituitary gland; pituitary neoplasms; growth hormone

EPIDEMIOLOGIJA AKROMEHALIJE

Tina Tičinović Kurir*

Sažetak

Akromegalija je sistemska bolest koja nastaje zbog dugotrajnog djelovanja suviška hormona rasta. Prekomjerno izlučivanje hormona rasta najčešće uzrokuje adenom hipofize – somatotropinom. Akromegalija je vrlo rijetka bolest. Procjenjuje se da prevalencija iznosi 40 – 90 bolesnika na milijun stanovnika s godišnjom incidencijom 3 – 4 oboljela na milijun stanovnika. Podjednaka je učestalost u muškaraca i žena, a prosječna dob pri dijagnozi bolesti je 40 – 50 godina. Kronični suvišak hormona rasta udružen je s bitnim bolestima kao što arterijska hipertenzija, šećerna bolest te srčanožilne i respiracijske bolesti. Ukupna smrtnost bolesnika s akromegalijom veća je u odnosu na očekivanu smrtnost populacije unatoč liječenju i direktno je povezana sa stupnjem hipersekrecije HR-a. Normalizacijom vrijednosti IGF-1 za dob i postizanjem vrijednosti HR-a u slučajnom uzorku manje od 1,0 µg/L smrtnost bolesnika s akromegalijom približava se očekivanoj smrtnosti opće populacije. Zbog svoga sporog tijeka, akromegalija često ostaje neprepoznata dugi niz godina i najčešće se dijagnosticira s odmakom 5 – 10 godina. Većina bolesnika pri dijagnozi ima jasne i uočljive manifestacije bolesti koje su prepoznatljive na prvi pogled i prisutne brojne komorbiditete, što upućuje da je akromegalija premalo prepoznata i kasno dijagnosticirana u svakodnevnom kliničkom radu. Stoga je važno naglasiti važnost prepoznavanje početnih simptoma i znakova hipersomatotropinizma, što dovodi do pravodobnog početka liječenja i bolje prognoze bolesti.

Gljučne riječi: epidemiologija; akromegalija; hormon rasta; morbiditet; mortalitet

Akromegalija je kronična i progresivna sistemska bolest koja nastaje zbog dugotrajnog djelovanja suviška hormona rasta. Prekomjerno izlučivanje hormona rasta najčešće uzrokuje adenom hipofize – somatotropinom, a vrlo su rijetki slučajevi ektopičnog lučenja hormona rasta ili somatoliberina iz drugih tumora kao što su tumori gušterače i pluća, karcinoid te medularni karcinom štitnjače.

* Prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med., specijalist interne medicine, endokrinolog i dijabetolog. KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Spinčićeva 1, 21000 Split. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za patofiziologiju, Šoltanska 2, 21000 Split, e-pošta: tticinov@mefst.hr

Akromegalija se može javiti sporadično kao jedna od manifestacija obiteljskih sindroma kao što su multipla endokrina neoplazija tipa 1 (engl. *multiple endocrine neoplasia* – MEN), Carney kompleks (engl. *Carney complex* – CNC) i izolirani obiteljski tumori hipofize (engl. *familial isolated pituitary adenomas* – FIPA) [1].

Epidemiološki podaci ukazuju na to da je klinički dijagnosticirana akromegalija vrlo rijetka bolest. Procjenjuje se da je prevalencija 40 – 90 bolesnika na milijun stanovnika s godišnjom incidencijom 3 – 4 oboljela na milijun stanovnika [2,3]. Nasuprot tome, niz studija upućuje na to da je realna prevalencija akromegalije puno veća. Tome u prilog govore i podatci o prevalenciji adenoma hipofize. Povijesni podatci pokazuju da adenomi hipofize čine oko 10% intrakranijskih tumora u općoj populaciji [4]. Metaanalizom studija o prevalenciji adenoma hipofize prema nalazima magnetske rezonancije i neselekcioniranih obdukcijских nalaza procjenjuje se da je prevalencija adenoma hipofize oko 16,7% (14,4% prema nalazu obdukcija, od čega je 2,5% imunohistokemijskim bojenjem bilo pozitivno na hormon rasta i 22,5% prema nalazu magnetske rezonancije) [4-6]. Rezultati presječnih populacijskih studija pokazuju da je prevalencija adenoma hipofize, uključujući i somatotropinom, 3,5 – 5 puta veća nego što pokazuju dosadašnji podatci [7-9]. Probir za akromegaliju među osobama s intolerancijom glukoze mjerenjem koncentracije serumske vrijednosti inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (engl. *insulin like growth factor* – IGF-1) upućuje na moguću bitno veću prevalenciju akromegalije. Naime, uzimajući u obzir da je prevalencija šećerne bolesti ili intolerancije glukoze u 20% odraslih, a kao komorbiditet prisutna je u 55% bolesnika s akromegalijom prema dijagnosticirana 3 bolesnika na 2.270 ispitanika u selekcioniranoj populaciji, procjenjuje se da 480 bolesnika s akromegalijom dolazi na milijun stanovnika [10]. Iznenađujuće podatke pružilo je istraživanje u kojem se određivala razina IGF-1 u serumu pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema rezultatima te studije, prevalencija akromegalije dosegla bi čak 1.034 bolesnika na milijun stanovnika [11].

Vrlo je malo studija koje pokazuju geografske, dobne i spolne varijacije incidencije akromegalije. Procjenjuje se da je podjednaka učestalost u muškaraca i žena, a prosječna dob pri dijagnozi bolesti je 40 godina [12]. Prema podacima iz Njemačkog registra akromegalije, važniji prediktor biokemijske aktivnosti bolesti pri dijagnozi bolesti jest dob nego spol [13]. Kod muškaraca se dijagnoza bolesti postavlja u prosjeku šest godina ranije nego kod žena [13].

Nema puno podataka o utjecaju okolišnih čimbenika i rizika za pojavnost akromegalije. Studija provedena u provinciji Messina u Italiji ukazala je na moguću ulogu onečišćenja zraka i pojavnosti akromegalije. Naime, relativni rizik pojavnosti akromegalije u visokoindustrijskoj sredini s velikim onečišćenjem

zraka bio je 8,03 puta veći u odnosu na sredinu s niskom industrijalizacijom i minimalnim onečišćenjem zraka [14]. Relativni rizik pojavnosti akromegalije u visokoindustrijskoj sredini bio je čak 2,36 puta veći od zbirnog rizika za područja s niskom, umjereno niskom i srednje zastupljenom industrijom [14]. Povećan rizik pojavnosti akromegalije u onečišćenom području upućuje na moguću ulogu vanjskih čimbenika okoliša u patogenezi bolesti [14].

U 90% bolesnika bolest se dijagnosticira u dobi 40 – 50 godina [1,3,12]. Zbog svog sporog tijeka, bolest često ostaje neprepoznata dugi niz godina i najčešće se dijagnosticira s odmakom 5 – 10 godina [12,15].

Kliničku sliku akromegalije čini skup simptoma i znakova, a većina ih je patognomonična u odmaklom tijeku bolesti, kada su kliničke manifestacije bolesti već toliko jasne i uočljive da su prepoznatljive na prvi pogled, iako je većina bolesnika u više navrata posjetila razne liječničke ordinacije [12]. Uz to, pri dijagnozi akromegalije često su prisutni brojni komorbiditeti kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, artritis, opstruktivska apneja tijekom spavanja i srčanožilne bolesti [2,3,12]. Unatoč napretku u medicinskoj dijagnostici i terapijskom pristupu, akromegaliju se još uvijek premalo prepoznaje u svakodnevnom kliničkom radu i kasno je se dijagnosticira, što odgađa početak liječenja i time vodi lošijoj prognozi. Tome u prilog govore i rezultati retrospektivnog istraživanja koje je uključilo 324 bolesnika s akromegalijom u razdoblju od 25 godina. Zapaženo je da se klinička slika, biokemijske razine hormona rasta i IGF-1 te veličina tumora pri dijagnozi akromegalije nisu promijenile u promatranom razdoblju (1981. – 2006. godine) [16].

Unatoč znatnom napretku u liječenju akromegalije koji je postignut u proteklom desetljećima, stope mortaliteta kod bolesnika još su bitno više u odnosu na očekivanu smrtnost opće populacije [17]. Uzroci smrti bolesnika s akromegalijom ne razlikuju se u odnosu na ostalu populaciju i računa se da srčanožilne bolesti uzrokuju oko 60% smrti bolesnika, a nakon toga slijede cerebrovaskularne bolesti te potom bolesti respiratornog sustava [2,18-22]. Smrtnost od malignih bolesti bolesnika s akromegalijom nije veća od očekivane smrtnosti od malignih bolesti opće populacije izuzev za karcinom debelog crijeva [20,23]. Smrtnost bolesnika s akromegalijom direktno je povezana sa stupnjem hipersekrecije hormona rasta [23,24]. Normalizacijom vrijednosti IGF-1 za dob i postizanjem vrijednosti hormona rasta u slučajnom uzorku manje od 1,0 µg/L smrtnost bolesnika s akromegalijom približava se očekivanoj smrtnosti opće populacije [23,24]. Međutim, procjenjuje se da je u gotovo 100% bolesnika s bolesti srca već pri dijagnozi akromegalije očekivana smrtnost unutar 15 godina, a samo 20% bolesnika s akromegalijom i šećernom bolešću preživjet će 20 godina [25]. U velikoj kohorti od 130 bolesnika s akromegalijom analiza ehokardiografskih nalaza pri dijagnozi bolesti ukazala je na to da

bolesnici s hipertenzijom, ali bez poremećene tolerancije glukoze, imaju veću prevalenciju hipertrofije srca uz sistoličku i dijastoličku disfunkciju od bolesnika bez hipertenzije [26]. Nasuprot tome, uloga šećerne bolesti i ostalih metaboličkih poremećaja u razvoju srčanožilnih bolesti i hipertenzije u bolesnika s akromegalijom nije poznata. Glavne negativne odrednice preživljenja u bolesnika s akromegalijom jesu vršne vrijednosti hormona rasta, arterijska hipertenzija i srčane bolesti, dok trajanje simptoma i ostali čimbenici, uključujući nekontroliranu šećernu bolest i/ili dislipidemiju te malignu bolest, manje pridonose mortalitetu bolesnika s akromegalijom [27].

Zaključno se može reći da je neliječena bolest povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom, stoga zahtijeva što ranije prepoznavanje i liječenje. Treba naglasiti da je iznimno važno prepoznavanje početnih simptoma i znakova hipersomatotropinizma uzimanjem iscrpne anamneze i dobrog kliničkog pregleda, što se posebno odnosi na liječnike obiteljske medicine.

Literatura

1. Daly AF, Petrossians P, Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:67-9.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-52.
3. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-73.
4. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML et al. The prevalence of pituitary adenomas; a systemic review. *Cancer* 2004;101:613-9.
5. Daly A, Tichomirowa M, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:543-54.
6. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:555-74.
7. Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse* 2009; 28:2172-4.
8. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4769-75.
9. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:377-82.
10. Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary* 2011; 14:217-21.
11. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:432-5.

12. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 2013; 6:31-8.
13. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM et al. Participants of the German Acromegaly Register. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:400-5.
14. Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, Marchese A, Alibrandi A, Trimarchi F. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:509-13.
15. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2035-41.
16. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Kanibir MN, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and underdiagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:203-8.
17. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:61-7.
18. Holdaway IM, Rajasoorya CR, Gamble GD, Stewart AW. Long-term treatment outcome in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13:185-92.
19. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4081-6.
20. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-1 concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1613-7.
21. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004; 151:439-46.
22. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:95-102.
23. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:89-95.
24. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667-74.
25. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3411-18.
26. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:193-99.
27. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2929-34.

Summary

Epidemiology of Acromegaly

Acromegaly is a systemic disorder characterized by chronic excess of growth hormone (GH), due in the majority of cases to a GH - secreting pituitary adenoma. Acromegaly is a very rare disorder, with an estimated prevalence of 40 to 90 per million inhabitants and annual incidence of 3 to 4 cases per million. Males and females appear to be equally affected with an average age of diagnosis of 40 to 50 years. GH excess is associated with considerable morbidity such as hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular and respiratory disease. Mortality rates in patients with acromegaly shows increased compared with the general population despite treatment of the disorder. Mortality rates can be reduced to expected community levels by achieving serum GH concentrations less than 1,0 µg/L and by normalization of serum IGF-I. Acromegaly has long been known for its insidious nature and long delay from onset symptoms to diagnosis. A confirmed diagnosis of acromegaly commonly takes five to ten years, leading to potentially serious consequences for patients' health and well-being. Most patients still have marked manifestations of acromegaly and significant co-morbidities suggesting that acromegaly remains clinically underrecognized and underdiagnosed. Healthcare professionals should more commonly consider acromegaly, which can lead to earlier diagnosis and better treatment outcome.

Keywords: epidemiology; acromegaly; growth hormone; morbidity; mortality

NEUROTRANSMITORI, HORMON RASTA I MOGUĆNOSTI FARMAKOLOŠKOG UTJECAJA

Lidija Bach-Rojecky*, Zdravko Lacković**

Sažetak

Hormon rasta (growth hormon, GH), odnosno somatotropin, ima velik spektar fizioloških djelovanja koja uključuju važnu ulogu u rastu i metabolizmu, a većina tih učinaka posljedica je djelovanja inzulinu-sličnog faktora rasta-1 (insulin-like growth hormone -1; IGF-1), najvažnijeg produkta GH. GR postiže svoj učinak djelujući na ekspresiju gena koja je posljedica aktivacije membranskog receptora i unutarstaničnih signalnih putova. Faktor transkripcije Stat5b ključna je unutarstanična molekula uključena u GH-posredovane fiziološke učinke, uključujući stimulaciju transkripcije gena za IGF-1 u jetrima.

Ljudski GR koristi se za liječenje deficita hormona rasta u dječjoj i odrasloj dobi. Zbog njegova anaboličkog, lipolitičkog i antinatriuretskog djelovanja, rekombinantni GR zloupotrebljava se u sportu. Hipersekrecija GR-a često je uzrokovana adenomom hipofize i vodi k akromegaliji. Budući da je somatostatin najvažniji endogeni inhibitor lučenja GH, ligandi somatostatinskih receptora inhibiraju oslobađanje GR-a iz adenofipofize, smanjuju njegovo periferno djelovanje i kontroliraju rast tumora, dok antagonisti receptora za GR izravno blokiraju djelovanje GR-a i učinkovito snižavaju razine IGF1.

Potrebna su daljnja istraživanja GR-IGF-1 osi u fiziološkim uvjetima i patološkim stanjima s ciljem identificiranja novih farmakoloških strategija kojima bi se učinkovitije manipuliralo ovom osi a u svrhu poboljšanja ljudskog zdravlja.

Ključne riječi: hormon rasta; IGF-1; adenom hipofize; somatostatinski analozi; antagonisti GH receptora

Sekrecija hormona rasta

Hormon rasta izlučuju stanice prednjeg režnja hipofize, somatotropne stanice, koje čine više od 50% svih sekretornih stanica hipofize. Razvoj i diferencijaci-

* Doc. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, mr. pharm., farmakolog, Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Domagojeva 2, Zagreb, e-pošta: lbach@pharma.hr

** Prof. dr. sc. Zdravko Lacković, dr. med., farmakolog, redoviti profesor farmakologije u trajnom zvanju, Laboratorij za molekularnu neurofarmakologiju, Zavod za farmakologiju i Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 11, Zagreb, e-pošta: lac@mef.hr

ja somatotropa pod utjecajem su gena *Prophet of Pit-1 (PROP1)*, koji je odgovoran za embriološki razvoj stanica Pit-1 linije transkripcijskih faktora. Grupa gena na dugom kraku kromosoma 17 kodira peptide – hormone rasta, koje čine: hipofizni humani hormon rasta (GH), placentarna varijanta humanog hormona rasta (hGH-V), placentarni laktogen i prolaktin (PRL) [1].

GH je polipeptid veličine 22 kDa koji čini 191 aminokiselina, a nastaje proteolitičkim dijeljenjem propeptida od 217 aminokiselina. Ta izoforma čini 90% ukupne količine GH u plazmi. Druga cirkulirajuća molekula GH, veličine 20 kDa, nastaje posttranslacijskom modifikacijom. Sekrecija GH karakterizirana je minimalnim bazalnim lučenjem (čini 5% ukupno izlučenog GH tijekom 24 h) te pulsirajućim lučenjem (u ljudi se pulsovi javljaju svakih 2 – 2,5 h), uglavnom tijekom noći. Dnevne koncentracije izlučenog GH vrlo su niske (oko 15 µg/l u piku kod normalnih osoba). U plazmi je GH uglavnom vezan za hormon rasta vežuće proteine. Renalni i hepatski klirens nevezanog GH jest 2 – 5 min., a vezanog 16 – 19 min.

Stvaranje i lučenje GH kontroliraju: hormon rasta otpuštajući hormon (GHRH) i somatostatin porijeklom iz hipotalamusa te grelin porijeklom iz gastrointestinalnog trakta [2].

GHRH djeluje preko metabotropnih GHRH receptora na membranama somatotropa i stimulira transkripciju GH mRNA. Stimulacija lučenja GH odvija se preko mehanizma ovisnog o cAMP-u i kalcijevim ionima. GHRH znatnije stimulira lučenje GH iz pohranjenih zaliha, iako stimulira i lučenje novostvorenog GH.

Grelina, sekretagoga porijeklom iz GIT-a, djeluje uglavnom preko receptora GHS-R1a (*ghrelin secretagogue receptor type 1a*) na hipotalamusu i inducira lučenje GH sinergistički s GHRH.

Somatostatin djeluje preko SSTR2 i SSTR5 receptora na hipofizi smanjujući frekvenciju i amplitudu izlučenog GH.

Mnogi aspekti regulacije lučenja GH razlikuju se među vrstama. U ljudi sekrecija GH ovisi o dobi, spolu, specifičnim nutrijentima, neurotransmitorima, fizičkoj aktivnosti i stresu. Sekrecija GH maksimalna je u pubertetu, sa starenjem se smanjuje, da bi u starijoj životnoj dobi bila 5 – 20 puta niža nego u mlađoj odrasloj dobi. Smanjenje lučenja GH u starijoj dobi sekundarna je posljedica manje sekrecije GHRH, a veće sekrecije somatostatina te smanjenog stvaranja GH. Pretilost i različiti faktori koji se povezuju s pretilosti, poput smanjene razine cirkulirajućeg adiponektina i leptinska rezistencija, visok indeks tjelesne mase, hiperglikemija te smanjena fizička aktivnost također djeluju inhibitory na sekreciju GH, dok malnutricija, produljeno gladovanje i povećana fizička aktivnost povećavaju frekvenciju i amplitudu GH [3].

Djelovanje GH na staničnoj razini

GH ostvaruje stanične učinke preko specifičnog receptora (GHR) koji pripada porodici pleiotropnih citokinskih receptora široke distribucije, osobito na hepatocitima, adipocitima, mišićnim stanicama, stanicama koštanog tkiva i imunosnim stanicama.

GHR pripada porodici membranskih citokinskih receptora klase I bez intrinzične tirozinkinazne aktivnosti. Priroda interakcije GH s receptorom još uvijek nije dokraja razjašnjena. Svaka molekula GH ima dva vezna mjesta preko kojih se veže za receptor. Dvije su teorije koje objašnjavaju vezu hormona s receptorom: prva podrazumijeva vezanje jedne molekule GH preko mjesta 1 za ekstracelularnu domenu receptora te vezanje preko mjesta 2 za drugu receptorsku molekulu, uslijed čega dolazi do dimerizacije receptora. Druga teorija pretpostavlja vezanje GH za već dimerizirani receptor koji kao dimer nastaje u endoplazmatskom retikulu i u glikoziliranom obliku postoji na površini stanice [4]. Janus kinaza (JAK-2) najvažnija je za signalizaciju GH. Interakcija GH (preko dva vezna mjesta) s receptorom aktivira tirozinkinaznu domenu JAK-2, koja transfosforilira GHR na pet mjesta, nakon čega slijedi fosforilacija različitih signalnih molekula poput STAT-5 (*signal transducer and activator of transcription*), MAP kinaze, protein kinaze B i mTOR kinaze te aktivacija unutarstaničnih signalnih putova. STAT5b je ključna unutarstanična molekula uključena u GH-posredovane učinke. Fosforilirani STAT-5 disocira s receptor-JAK kompleksom i difundira u jezgru, gdje se veže za promotorsku regiju gena i mijenja transkripciju. STAT5b inducira transkripciju IGF-1 gena [5]. Mutacija STAT gena u ljudi rezultira retardacijom rasta i relativnom neosjetljivošću na GH. Također ovaj put čini negativnu povratnu spregu kojom završava GH signalizacija: potiče se transkripcija gena za SOCT (*supressor of cytokine signaling*) proteine koji inhibiraju aktivnost JAK-2 i promiču internalizaciju receptora [2].

U normalnim uvjetima broj GHR strogo je kontroliran, s brzim *turnoverom* i poluvijekom trajanja 30 – 60 min. Klirens receptora moguć je na dva načina: proteolitičkim dijeljenjem ekstracelularne domene plazmatskim metaloproteinazama ili internalizacijom koja vodi do degradacije preko endosomskog/lizosomskog [6]. U nekim stanjima, kao što je gladovanje, dolazi do ubrzane degradacije GH receptora, što rezultira povećanim serumskim vrijednostima GH, a sniženim vrijednostima IGF-I.

Hormon rasta i inzulinu sličan faktor rasta

Inzulinu sličan faktor rasta, IGF-1 (*insuline growth factor-1*), nekad zvan somatomedin C, jest polipeptidni hormon čije stvaranje ovisi o GH. Strukturalno i funkcionalno sličan je inzulinu. To je jednolančani polipeptid od 70 aminoki-

selina i 43%-tnom sličnosti s inzulinskim A- i B-lancem. Sintetizira se u jetrima (80%) i ekstrahepatičkim tkivima (kosti, mišići i bubreg) te u hipofizi. Lokalno u tkivima djeluje na parakrini i autokrini način, u velikoj mjeri neovisno o GH, te negativnom povratnom spregom regulira sintezu i sekreciju GH. U plazmi je vezan za IGF vežuće proteine (posebno je značajan IGFBP 3) koji transportiraju IGF i posreduju njegovo vezanje za receptor. Stvaranje i aktivnost tih proteina, porijeklom iz Kupfferovih stanica, pod kontrolom je GH. Manje od 1% IGF-1 nevezano je u plazmi. Poluvijek slobodnog IGF-1 iznosi oko 10 min., dok je poluvijek kompleksa s vežućim proteinima velike molekulske mase 10 – 15 h. Na koncentracije sistemskog IGF-1 osim GH utječu i spol (estrogeni), dob, funkcija jetara i nutritivni status, hormoni štitne žlijezde, portalni inzulin i postojeća upalna bolest. Serumske koncentracije IGF-1 reflektiraju 24-satnu sekreciju GH te su povišene ili snižene kada je sekrecija GH promijenjena [2].

Budući da su receptori za IGF široko distribuirani u različitim tkivima (zanimljivo, nema ih na hepatocitima), IGF-1 djeluje na endokrini način, dok lokalno sintetizirani IGF na autokrini/parakrini način regulira učinke GH na lokalno tkivo. Mnogobrojni učinci IGF-1 između ostalih uključuju i stimulaciju proliferacije i rasta stanica, inhibiciju apoptoze te različite metaboličke učinke [2].

Receptor za IGF-1, poput inzulinskog receptora, pripada porodici tirozinkinaznih receptora. IGF-1 ima vrlo mali afinitet za inzulinski receptor. Nakon vezanja liganda za ekstracelularnu domenu, dolazi do aturofosforilacije tirozinskih ostataka intracelularne domene, nakon čega slijedi kaskadna reakcija fosforilacije različitih unutarstaničnih proteina, poput IRS (*insuline receptor substrates*) i aktivacija signalnih putova, od kojih je posebno važan RAS/ERK signalni put [2].

Fiziološki učinci GH/IGF-1

Fiziološka uloga hormona rasta sveobuhvatna je i uključuje: kontrolu postnatalnog longitudinalnog rasta kostiju, stimulaciju sinteze proteina, inhibiciju katabolizma lipida, povećanu lipolizu, uključenost u remodeliranje kosti, antagonizam inzulina, renalnu retenciju natrija, stimulaciju diferencijacije i potencijalno mitogene promjene u različitim tipovima stanica te imunomodulaciju. Većina tih učinaka nije posljedica izravnog djelovanja GH već djelovanja inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-1), najvažnijeg produkta djelovanja GH [6]. Temeljeno na rezultatima istraživanja na transgeničnim miševima s delecijom gena za GHR ili IGF-1, pokazano je da GH izravno inducira stanice epifize, dok IGF-1 inducira proliferaciju hondrocita, a oba hormona djeluju aditivno u posredovanju rasta. Čini se da IGF-1 može djelovati inhibitorno na neke metaboličke učinke GH [7].

Pulsirajuća sekrecija GH potiče stvaranje i sekreciju IGF-1 iz jetara, koji zajedno sa slobodnim masnim kiselinama negativnom povratnom spregom na hipolamičko-hipofiznu os smanjuju sekreciju GH. GH ima važne izravne učinke na jetra i adipozno tkivo, dok su učinci na skeletne mišiće posljedica djelovanja IGF-1. Učinci na metabolizam glukoze posljedica su izravnog i posrednog djelovanja GH. Izravno inhibitorno djelovanje GH na inzulinsku signalizaciju smanjuje osjetljivost tkiva na inzulin, povećava lipolizu (uzrokuje povećanje lučenja slobodnih masnih kiselina) i povećava stvaranje hepatičke glukoze. Posredni učinci uključuju povećan unos glukoze u stanice perifernih tkiva (ovisan o inzulinu), povećanu oksidaciju masti, povećanu mišićnu masu, povećanu sekreciju IGF-1 iz jetara, smanjenje visceralnog adipoznog tkiva te moguće povećanje fizičke aktivnosti i vježbanja [2].

GH je važan regulator metabolizma lipida. GH povećava ekspresiju hepatičkih LDL receptora i povećava izlazak VLDL-a. Signalizacija preko GH receptora također je važna u sprječavanju jetrene steatoze [8].

Tablica 1. Metabolički učinci i promjena GH/IGF-1 osi kod eksperimentalnih transgeničnih miševa (prilagođeno prema ref. 8)

Primarna romjena	GH signalizacija	Tjelesna težina	Glukoza i inzulin	Adipoznost	Adipokini	Životni vijek
Gubitak IGF-1 i inzulinskih receptora na somatotropima	↑	↑	↓	↔	↓ Adiponektin	?
mutacije GHRH receptora	↓↓	↓↓	↓	↑	↔ Leptin ↑ Adiponektin	↑
<i>Pit1</i> mutacija – poremećaj u razvoju hipofize	↓↓	↓↓	↓	↑	↑ Leptin ↑ Adiponektin	↑
<i>Ghr knockout</i>	↓↓	↓↓	↓	↑	↑ Leptin ↑ Adiponektin	↑

Sekrecija GH te posljedično IGF-1 smanjuje se tijekom vremena sve do vrlo niskih vrijednosti nakon 60. godine starosti. Taj se fenomen naziva „somatopauzom“, zbog čega se rekombinantni GH počeo promicati i zloupotrebljavati kao „lijek provih starenja“, iako za to nema dokaza. Međutim, neki nalazi iz pretkliničkih studija na miševima (tablica 1) govore upravo suprotno – mutacije koje

smanjuju funkciju GH/IGF-1 sustava pridonose životni vijek miševa, što je postavilo novu teoriju o farmakološkom smanjenju GH aktivnosti kao načinu produljenja životnog vijeka (što može biti posljedica manjeg rizika od karcinoma i šećerne bolesti), što zahtijeva daljnja istraživanja [9].

GH/IGF-1 i mozak

Sve više dokaza upućuje na važnost primjene GH u poboljšanju kognitivnih funkcija [10]. GH bi mogao ulaziti u interakciju sa specifičnim receptorima u SŽS-u koji reguliraju sinaptičku plastičnost i specifična kognitivna ponašanja. Detekcija mRNA za GH i samog GH u hipokampusu transgeničnih miševa s mutacijom na lokusu Prop-1 i posljedičnom nemogućnošću stvaranja GH u hipofizi ukazuje na lokalno stvaranje GH i djelovanje na autokrini ili parakrini način [11]. Male količine imunoreaktivnog GH pokazane su u različitim koncentracijama i u drugim regijama mozga mladih štakora, poput srednjeg mozga, korteksa, striatuma, cerebeluma, ali funkcija GH nije dokraja istražena [12]. U istraživanjima na mladim štakorima pokazano je da GH povećava transkripciju gena za GHR i NR2B podjedinicu glutamatnih NMDA receptora u hipokampusu, što se povezuje s povećanom sinaptičkom funkcijom NMDA receptora, neurogenezom i poboljšanim kognitivnim kapacitetima u bihevioralnim istraživanjima [13].

Rezultati dobiveni na eksperimentalnim modelima ishemijske ozljede mozga u štakora pokazali su da intramuskularna primjena IGF-1 znatno smanjuje broj apoptotičkih stanica u periishemijskom području, što je ukazalo na neuroprotektivno djelovanje IGF-1 [14]. Neuroprotektivna uloga IGF-1 pokazana je i u drugim ozljedama mozga korištenjem transgeničnih životinja (*IGF-1 knockout*).

Unatoč kontroverzama, sve je više dokaza o prolasku GH kroz krvno-moždanu barijeru, iako točan mehanizam nije poznat [2]. GH receptori prisutni su u koroidnom pleksusu u puno većoj koncentraciji nego u bilo kojoj drugoj regiji mozga i mogli bi služiti kao prijenosnici GH preko krvno-moždane barijere [15]. Također je moguće da GH prolazi i neovisno o prijenosnicima, pasivnom difuzijom, pogotovo u stanjima narušene funkcije barijere kao što je ishemična ozljeda mozga i sl. [16].

Neuroprotektivno djelovanje GH potvrđuje se u pacijenata s ozljedom kralježnične moždine [10].

Hormon rasta i Klotho

Najnoviji rezultati ukazuju na znatno povišene vrijednosti cirkulirajuće topljive forme sKlotho proteina u pacijenata s povišenim razinama GH (kod akro-

megalijske). Produkti Klotho gena smatraju se važnim u signalnim putovima koji reguliraju starenje i morbiditet povezan sa starenjem. Membranski mKlotho protein produkt je Klotho gena s najvećom ekspresijom u bubregu, mozgu i hipofizi i služi kao koreceptor za faktor rasta fibroblasta (FGF23) te je važan za regulaciju sekrecije fosfata i sintezu kalcitriola. Topljivi sKlotho nastaje enzimatskim djeljenjem mKlotho proteina i široko se distribuira u izvanstaničnom prostoru te može regulirati različite procese u organizmu, uključujući aktivnost ionskih kanala i prijenosnih proteina, signalizaciju inzulina i IGF, nastajanje NO i dr. Međutim, biološko značenje tih nalaza još se istražuje [17].

Ako pretpostavimo da vrijednosti sKlotho proteina u serumu i urinu reflektiraju djelovanje GH u bubregu, određivanje tog proteina može se koristiti kao dodatni marker u dijagnozi i praćenju pacijenata s akromegalijom.

Zloupotreba GH

Poznato je da se sekrecija GH povećava vježbanjem, tj. fizičkom aktivnošću. Tako se tijekom duljeg vježbanja umjerenog intenziteta sekrecija povećava za čak 10 puta. Kod kratkotrajne fizičke aktivnosti razine GH doseći će maksimum 15 – 30 min. nakon završetka vježbanja.

Treninzi izdržljivosti te pogotovo zahtjevni treninzi obično povećavaju amplitudu lučenja GH u piku. Pozitivni učinci GH na kompoziciju tijela posljedica su anaboličkog, lipolitičkog i antinatriuretskog djelovanja. Pri tome se opažaju sljedeći učinci: povećanje mišićne mase i ukupne ekstracelularne tekućine, smanjenje tjelesne masnoće s redistribucijom iz središnjih u perifernu depoe [18].

Od 1989. godine humani GH (hGH) na listi je zabranjenih sredstava Svjetskog olimpijskog odbora. Kao dopinško sredstvo hGH se često primjenjuje, iako je teško procijeniti stupanj zloupotrebe. U te se svrhe primjenjuje u vrlo različitim dozama, a prosječna je 4 i.j. dnevno, najčešće u kombinaciji s drugim anaboličkim sredstvima kao što su anabolički steroidi ili eritropoetin. Pri tome se obično primjenjuje ciklički tijekom 4 – 6 tjedana. Međutim, primjenjuju se vrlo različite doze na različite načine, porijeklo hGH je različito, kao i stupanj čistoće, a kombinira se isto tako s vrlo različitim sredstvima, dodacima prehrani i dr. [18].

O stvarnim učincima primjene GH na poboljšanje sportskih postignuća ne postoji dovoljno dokaza, te su mišljenja kontradiktorna. Mogući neželjeni učinci dugotrajne primjene visokih doza hGH uključuju retenciju tekućine, povećani rizik od šećerne bolesti i hipertenzije, kardiomiopatije, osteoporoze, impotencije te dislipidemije [18].

Drugi razlog zlorabe hGH jest njegovo *anti-aging* djelovanje. Temeljeno na nekoliko kliničkih studija početkom 90-ih godina prošlog stoljeća kojima je pokazano da primjena hGH u starijih ima povoljan učinak na smanjenje adipoznosti, povećanje gustoće kostiju, povećanje debljine kože, povećanje energije i sl., primjena hGH počela se promicati za smanjenje simptoma starenja. Kasnije bolje dizajnirane studije i metaanalize pokazale su mnogo skromnije učinke hGH na simptome starenja, ali su naglasile rizike poput inzulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2, artralgijske, karcinoma i ostalih poremećaja koji mogu skratiti životni vijek [19].

Farmakološke mogućnosti inhibicije djelovanja GH

Najčešći je uzrok povećanog lučenja GH adenom hipofize. Razvoj tumora somatotropnih stanica hipofize posljedica je promjena u razvoju i rastu stanica, što je povezano s disfunkcijom staničnog ciklusa i promijenjenim autokrinim i parakrinim faktorima regulacije stvaranja i sekrecije GH. Povećana ekspresija transformirajućeg gena hipofiznog tumora (*pituitary tumor transforming gene*) i gubitak ekspresije nekih proapoptičkih faktora rezultiraju adenomom [19].

Osim makroadenoma somatotropnih stanica, mogući uzroci povećanog lučenja GH mogu biti i različiti ekstrapituitarni tumori te hiperplazija somatotropa zbog povećanog lučenja GHRH iz hipotalamusa.

Akromegalija je kronična bolest karakterizirana povećanim lučenjem GH (bazalno i veća frekvencija pulsova) te posljedičnim povećanjem IGF-1. Incidencija akromegalije jest 3 – 4/1.000.000 u godini dana, a prevalencija 60 – 70/1.000.000 ljudi, neovisno o spolu i geografskom porijeklu. Akromegalija je povezana s povećanom incidencijom vaskularnih bolesti, kardiomiopatije i povećanom prevalencijom malignosti, osobito gastrointestinalnog trakta [20].

Inhibicija lučenja GH analogima somatostatina

Najvažniji endogeni inhibitor lučenja GH jest somatostatin. Osim u neuroendokrinim neuronima ventromedijalne jezgre hipotalamusa, somatostatin nastaje i u drugim dijelovima središnjeg živčanog sustava, gušterači i gastrointestinalnom traktu. Inhibira izlučivanje GH, prolaktina, kortikotropina i tireotropina iz adenohipofize te glukagona, inzulina i gastrina. Somatostatinski neuroni u hipotalamusu reagiraju na povišene cirkulirajuće koncentracije GH povećavajući lučenje somatostatina iz neurosekretornih okončina u hipotalamično-hipofizni sustav i tako inhibiraju sekreciju GH iz somatotropa adenohipofize. Somatostatin ima i antiproliferativno djelovanje, zaustavlja stanični ciklus i uzrokuje apoptozu [21].

Endogeni somatostatin postoji u dvije forme, od 14 ili 28 aminokiselina, i ostvaruje svoje stanične učinke preko pet podtipova receptora (SSTR) koji su široko distribuirani. Signalizacija se uglavnom odvija preko inhibicije adenilil ciklaze i smanjenja stvaranja cAMP-a. SSTR2, SSTR3 i SSTR5 pokazuju konstitutivnu signalizaciju, neovisno o ligandu te tako određuju okolišnu sekreciju hormona hipofize [22].

Primjenom eksperimentalnih selektivnih liganada za pojedine podtipove receptora otkrivena je specifična funkcija somatostatina u zdravlju i bolesti. Adenomi koji seceniraju GH pokazuju heterogenu SSTR ekspresiju (SSTR2 > SSTR5 > SSTR1 > SSTR3). Također postoje dokazi o heterodimerizaciji SSTR5 i SSTR2, čime se povećava dostupnost receptora na staničnoj membrani [23].

Najvažnija terapija povećanog lučenja GH u posljednjih više od deset godina jesu analozi somatostatina. Trenutno dostupni analozi oktreotid i lanreotid inhibiraju sekreciju GH preko SSTR2 i SSTR5 na stanicama somatotropa. Plazmatski im je poluvijek 20 puta dulji od poluvijeka fiziološkog somatostatina (2 – 3 min.). Uz smanjenje koncentracije GH, smanjuju i koncentraciju IGF-1, dijelom i preko aktivacije perifernih somatostatinskih receptora te posljedične inhibicije transkripcije *Igf-1* gena [20].

Oktreotid je ciklički oktapeptid i primjenjuje se s.c. ili i.v. injekcijama. S većim afinitetom veže se za SSTR2 receptore (Kd oko 0,4 pM), manjim za SSTR5 (Kd oko 7 pM) te vrlo malim za SSTR3 receptore (Kd oko 35 pM). Početna je doza 100 – 250 µg svakih 8 h te do 1,5 mg/24 sata u pacijenata s akromegalijom. Vršne koncentracije postižu se 40 min. nakon s.c. primjene, a poluvijek mu je oko 2 h. Intramuskularne formulacije s postupnim otpuštanjem čini oktreotid inkapsuliran u mikrosfere od D,L-mliječne i glikolične kiseline. Oktreotid se u ovom obliku primjenjuje u početnoj dozi od 20 mg svakih 28 dana, a u liječenju akromegalije primjenjuju se i doze veće od 60 mg. Ravnotežna koncentracija postiže se nakon treće injekcije.

Lanreotid je heksapeptid druge generacije, koji se poput oktreotida veže s velikim afinitetom za SSTR2 receptor (Kd oko 0,5 pM), a manjim za SSTR5 receptor. Postoji u depo oblicima, inkorporiran u biorazgradljive polimere za i.m. primjenu (30 ili 60 mg) svakih 7 – 14 dana, s poluvijekom od oko 5 dana. Dugodjelujući oblik za duboko s.c. injiciranje jednom mjesečno dolazi u dozama od 60, 90 ili 120 mg. Farmakološki učinkovite terapijske koncentracije od oko 1 ng/ml održavaju se tijekom 28 dana, a poluvijek oblika iznosi 23 – 29 dana. Ravnotežno stanje postiže se nakon četiri mjesečne injekcije [20].

Pasireotid je analog somatostatina koji se, za razliku od ostalih, s najvećim afinitetom veže za SSTR5 receptore (Kd oko 0,2), nešto manjim za SSTR2 i 3 (Kd oko 1-1,2 pM) te najmanjim za SSTR1 receptore. Pasireotid također potiče nastajanje nestabilnih kompleksa SSTR2 s beta-arrestinom, što uzrokuje brzo recikliranje

receptora. Budući da adenomi hipofize koji luče GH pokazuju povećanu ekspresiju SSTR5 i SSTR2 receptora, pasireotid bi mogao biti učinkovitiji u supresiji oslobađanja GH od starijih analoga [24].

Dodatno, analozi somatostatina smanjuju sekreciju GHRH i njegovo djelovanje na stvaranje i lučenje GH iz adenohipofize. Neovisno o djelovanju na hipofizu, analozi somatostatina smanjuju djelovanje GH preko receptora na hepatocitima i hepatičko stvaranje IGF-1 [20].

Antagonisti receptora za hormon rasta

Potraga za modificiranim molekulama hormona rasta s različitim biološkim učincima i farmakološkim svojstvima rezultirala je pronalaskom molekule s antagonističkim djelovanjem na GHR. Nazvana je G120R jer je glicin na položaju 120 humanog GH na trećem alfa-heliksu, koji se smatra ključnim za biološku aktivnost GH, zamijenjen argininom. Ta je molekula nakon vezanja za GHR uzrokovala smanjenje koncentracije GH i iGF-I [25].

Kako bi se poboljšala svojstva, prije svega povećao afinitet za receptor te produljio poluvijek, rađene su daljnje modifikacije koje su rezultirale razvojem pegvisomanta, pegiliranog mutiranog humanog hormona rasta. Pegvisomant ima mutaciju na veznom mjestu 2 gdje je glicin na poziciji 120 zamijenjen lizinom, koji također djeluje potentno antagonistički na GH receptor, dok je na veznom mjestu 1 promijenjeno 8 aminokiselina, čime je povećan afinitet molekule za receptor. Vezanjem polimera polietilenglikola na pet mjesta povećana je molekularna težina i veličina početne molekule te su promijenjena fizikalno-kemijska svojstva (elektrostatsko vezanje, konformacija i dr.). Takvim promjenama početne molekule smanjen je sistemski klirens, produljen je poluvijek i smanjena je mogućnost stvaranja protutijela [25].

Radi razvoja učinkovitije terapije za adenome hipofize, osobito u slučaju rezistencije na primjenu somatostatinskih analoga kod akromegalije (u oko 25% pacijenata dugodjelujući somatostatinski analozi postižu djelomičan ili nikakav učinak), razvijaju se nove formulacije postojećih lijekova s još duljim djelovanjem, zatim oralni oblici te kombinacije s drugim lijekovima, poput kombinacija oktreotida ili pegvisomanta s dopaminskim D2-agonistom kabergolinom [26].

Literatura

1. Melmed, S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355:2558-2573.
2. Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development and longevity. *Physiol Rev.* 2013; 93:571-598.

3. Lanning NJ, Carter-Su C. Recent advances in growth hormone signaling. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006; 7:225-235.
4. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat Struct Mol Biol.* 2005; 12:814-21.
5. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:515-525.
6. Higham CE, Trainer PJ. Growth hormone excess and the development of growth hormone receptor antagonists. *Exp Physiol.* 2008; 93:1157-1169.
7. Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. *Dev Biol.* 2001; 229:141-162.
8. Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9:346-356.
9. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9:366-376.
10. Nyberg F, Hallberg M. Growth hormone and cognitive function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9:357-365.
11. Sun LY, Al-Regaiey K, Masternak MM, Wang J, Bartke A. Local expression of GH and IGF-1 in the hippocampus of GH-deficient long-lived mice. *Neurobiol Aging.* 2005; 26: 929-937.
12. Harvey S, Hull K. Neural growth hormone: an update. *J Mol Neurosci.* 2003;20:1-14.
13. Le Greves M, Steensland P, Le Greves P, Nyberg F. Growth hormone induces age-dependent alteration in the expression of hippocampal growth hormone receptor and N-methyl-D-aspartate receptor subunits gene transcripts in male rats. *PNAS* 2002; 99:7119-23.
14. Chang HC. The neuroprotective effects of intramuscular insulin-like growth factor-I treatment in brain ischemic rats. *PLoS One.* 2013;22;8(5):e64015.
15. Lai ZN, Emtner M, Roos P, Nyberg F. Characterization of putative growth hormone receptors in human choroid plexus. *Brain Res.* 1991; 546:222-226.
16. Pan W, Yu Y, Cain CM, Nyberg F, Couraud PO, Kastin AJ. Permeation of growth hormone across the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 2005; 46:4898-4904.
17. Schmid C, Neidert MC, Tschopp O, Sze L, Bernays R. Growth hormone and Klotho. *J Endocrinol.* 2013; 219:R37-R57.
18. Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med.* 2006; 40:i35-i39.
19. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, Hoffman AR. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med.* 2007; 146:104-115.
20. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009; 119:3189-3202.
21. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2014; 52:R223-R240.

22. Ben-Shlomo, A. Constitutive somatostatin receptor activity determines tonic pituitary cell response. *Mol Endocrinol.* 2009; 23:337-348.
23. Grant M, Alturaihi H, Jaquet P, Collier B, Kumar U. Cell growth inhibition and functioning of human somatostatin receptor type 2 are modulated by receptor heterodimerization. *Mol Endocrinol.* 2008; 22:2278-2292.
24. van der Hoek, J A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:638-645.
25. Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJM. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol.* 2002; 29:11-4.
26. Grasso LF, Pivonello R, Colao A. Investigational therapies for acromegaly. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22:955-63.

Summary

Neurotransmitters, Growth Hormone and Potential Pharmacological Impact

Growth hormone (GH), also called somatotropin, exerts a diverse array of physiological actions that includes prominent roles in growth and metabolism, with a major contribution via stimulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1) synthesis. GH achieves its effects by influencing gene expression profiles, that begin with signal transduction pathways activated downstream of the GH receptor. The transcription factor Stat5b is regarded as the major signaling pathway by which GH achieves its physiological effects, including in stimulating transcription of gene for IGF-1 in liver.

Human GH is used for both childhood and adulthood GH deficiency. Because of its positive effects on the body composition which are essentially due the anabolic, lipolytic, and antinatriuretic properties, recombinant human GH is often misused in sport.

Dysregulated growth hormone (GH) hypersecretion is usually caused by a GH-secreting pituitary adenoma and leads to acromegaly. Somatostatin receptor ligands inhibit GH release, control tumor growth, and attenuate peripheral GH action, while GH receptor antagonists block GH action and effectively lower IGF1 levels.

Further research is needed to better understand the GH-IGF-1 axis in normal physiology and disease and identify strategies to manipulate the axis to improve human health.

Key words: growth hormon, IGF-1, pituitary adenom, somatostatin analogs, GH receptor antagonists

SISTEMSKI UČINCI HORMONA RASTA

Marija Tripolski*

Sažetak

Prekomjerno izlučivanje i djelovanje hormona rasta (hipersomatotropinizam) u odrasloj dobi dovodi do nastanka akromegalije. Ako je hipersekrecija hormona rasta prisutna u djetinjstvu i adolescenciji, prije zatvaranja epifiznih pukotina, nastaje gigantizam. Bolest je u više od 95% slučajeva uzrokovana adenomom somatotropnih stanica hipofize, a vrlo rijetko radi se o ekstrapituitarnom uzroku. Osim karakterističnih kliničkih znakova poput prekomjernog rasta kostiju lica, šaka i stopala, zadebljanja mekih tkiva i organomegalije, posljedice prekomjernog lučenja hormona rasta jesu i šećerna bolest, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti (srčana hipertrofija, aritmije, srčano zatajivanje), opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, osteoartritis i neoplazme. Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok mortaliteta u ovih bolesnika, nakon čega slijede bolesti respiratornog sustava, a potom maligne bolesti. Smrtnost bolesnika s akromegalijom direktno je povezana sa stupnjem hipersekrecije HR-a. Promjene na skeletu najvažniji su uzrok funkcionalne nesposobnosti i narušene kvalitete života u ovih bolesnika.

Ključne riječi: akromegalija; hormon rasta; sindrom hipersekrecije somatotropina

Hormon rasta (HR) ili somatotropin je polipeptidni hormon od 191 amino-kiseline, molekularne težine 22 kDa. Sintetiziraju ga i luče somatotropne stanice prednjeg režnja hipofize. Osnovna funkcija hormona rasta jest poticanje linearnog rasta, čemu su usmjereni i njegovi metabolički učinci. Veći dio njegova učinka na rast posredovan je inzulinu sličnim čimbenikom rasta 1 (IGF-1), koji je peptid iz porodice somatomedina molekularne težine 7000 Da i stvara se najvećim dijelom u jetrima, ali i lokalno u tkivima [1,2]. Djelovanje hormona rasta odvija se preko receptora za hormon rasta čija je ekspresija najizraženija u jetrima i hrskavici. HR pobuđuje sintezu perifernog inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF-1), koji – kako u cirkulirajućem obliku (endokrino) tako i autokrinim te

* Marija Tripolski, dr. med., specijalist interne medicine, endokrinolog. Klinički odjel za endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek, e-pošta: marijatripolski@hotmail.com

parakrinim učinkom – potiče proliferaciju stanica i inhibira apoptozu [3]. Hormon rasta, preko IGF-1, povećava sintezu proteina potičući unos aminokiselina i izravno ubrzavajući transkripciju i translaciju mRNA. Uz to, HR smanjuje katabolizam proteina mobilizirajući masnoće kao učinkovitiji izvor energije: izravno uzrokuje oslobađanje masnih kiselina iz masnoga tkiva i potiče njihovu pretvorbu u acetil-koenzim A iz kojega se dobiva energija. Time se štede bjelančevine, što je važan mehanizam u potpori rastu i razvoju. HR utječe i na metabolizam ugljikohidrata. U suvišku, smanjuje iskorištavanje ugljikohidrata i smanjuje unos glukoze u stanice. Poluživot HR-a u plazmi iznosi 20 – 50 min., a njegova normalna koncentracija 0 – 5 ng/mL. U zdravih odraslih ljudi izlučuje se oko 400 µg/d (18,6 nmol/d); nasuprot tomu, u mladim adolescenata luči se oko 700 µg/d (32,5 nmol/d) [2]. Prekomjerno izlučivanje i djelovanje hormona rasta u odrasloj dobi uzrokuje akromegaliju, a ako hipersekrecija HR-a započne prije zatvaranja epifiznih pukotina, nastaje gigantizam.

Klinički znaci akromegalije nastaju zbog prekomjernog rasta vezivnog tkiva i skeleta te zbog nakupljanja intersticijske tekućine uz često prisutne lokalne manifestacije tumora hipofize [4]. Kliničke manifestacije akromegalije variraju od diskretnih znakova prekomjernog rasta okrajina, oticanja mekih tkiva, artralgijskog, prognatizma, hiperglikemije natašte i pojačanog znojenja do floridnog osteoartritisa, povećanja supraorbitalnih lukova, šećerne bolesti, arterijske hipertenzije te respiratornog i srčanog zatajenja (tablica 1) [3]. Procjenjuje se da je prevalencija akromegalije 40 – 90 bolesnika na milijun stanovnika, a godišnja incidencija 3 – 4 slučaja na milijun stanovnika [5]. U više od 90% bolesnika s akromegalijom bolest je izazvana benignim monoklonalnim adenomom hipofize koji izlučuje HR, iznimno rijetko nastaje zbog ektopične sekrecije GHRH iz tumora hipotalamusa ili perifernih neuroendokrinih tumora, a opisani su i slučajevi ektopične sekrecije hormona rasta u bolesnika s tumorom otočica gušterače ili limfomom [3]. Zbog svoga sporog i podmuklog tijeka, bolest često ostaje neprepoznata dugi niz godina i kod većine bolesnika simptomi su akromegalije prisutni 4 – 10 godina prije postavljanja dijagnoze [6]. Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok mortaliteta tih bolesnika, nakon čega slijede bolesti respiratornog sustava, a potom maligne bolesti. Smrtnost bolesnika s akromegalijom izravno je povezana sa stupnjem hipersekrecije hormona rasta [7].

Učinci prekomjernog lučenja HR-a na kožu i meka tkiva

Inicijalne kliničke promjene nastaju polako, manifestirajući se samo zadebljanjem mekih tkiva zbog odlaganja mukopolisaharida i pojačanog stvaranja kolagena. Hipertrofijom vezivnog tkiva nastaju promjene mekih česti: zadeblja-

Tablica 1. Klinička obilježja akromegalije

Lokalni učinci tumora	Probavni sustav
Defekti vidnog polja	Polipi sluznice debelog crijeva
Paralize kranijalnih živaca	Respiratorni sustav
Glavobolja	Poremećaji spavanja
Hiperprolaktinemija	Apneja u snu (centralna i opstruktivna)
Hipopituitarizam	Poremećaj ventilacije
Promjene na koži i mekim tkivima	Narkolepsija
Povećanje okrajina	Metabolički učinci
Visceromegalija (jezik, štitnjača, slinovnice, jetra, slezena, bubrezi, prostata)	Oštećena tolerancija glukoze
Zadebljanje kože i hiperplazija mekih tkiva	Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija
Masna koža	Šećerna bolest
Pojačano znojenje	Retencija dušika
Kožni privjesci i <i>acanthosis nigricans</i>	Hipertrigliceridemija
Hirzutizam	Hiperkalciurija, povećana koncentracija 1,25- dihidroksi vitamina D
Mišićnoskeletni sustav	Ostale endokrine posljedice
Gigantizam	Reproduktivni sustav
Prognatizam	Poremećaji menstrualnog ciklusa
Malokluzija čeljusti	Galaktoreja
Artralgije i artritis	Snižen libido, erektilna disfunkcija
Sindrom karpalnog kanala	Smanjena koncentracija globulina koji veže spolne hormone
Akroparestezije	Sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1
Proksimalna miopatija	Hiperparatireoidizam
Hipertrofija frontalnih kostiju	Tumori otočića gušterače
Kardiovaskularni sustav	Štitnjača
Hipertrofija lijeve klijetke	Snižena koncentracija tiroksin vežućeg globulina
Asimetrična hipertrofija septuma	Struma
Kardiomiopatija	Snižena koncentracija renina
Hipertenzija	Povećana koncentracija aldosterona
Aritmije	
Kongestivno srčano zatajenje	

nje usana, jezika, mekih dijelova nosa, ušiju i kože lica, stvaranje suvišnih kožnih nabora na čelu te povećanje šaka i stopala. Lice bolesnika poprima grube crte, koža postaje masna, u žena se može javiti pojačana dlakavost, a dolazi i do hipertrofije, hiperplazije i hiperfunkcije žlijezda znojnice [2,4].

Učinci prekomjernog lučenja HR-a na mišićnoskeletni sustav

Koštanozglobne manifestacije karakteristične su za akromegaliju; simptomi i znakovi artropatije prisutni su u većine bolesnika pri postavljanju dijagnoze

[1]. Promjene na kostima i zglobovima najčešći su simptom i najvažniji uzrok morbiditeta, funkcionalne nesposobnosti i narušene kvalitete života bolesnika s akromegalijom [1,3]. Patofiziološki, u početnom stadiju, suvišak HR-a stimulira lokalno stvaranje IGF-1 u hrskavici koji, zajedno s povećanom koncentracijom cirkulirajućeg IGF-1, dovodi do replikacije i hiperfunkcije hondrocita i pojačanog stvaranja matriksa, sinteze proteoglikana i glikozaminoglikana. Hrskavica postaje zadebljana, što dovodi do proširenja zglobnih prostora, promjene normalne geometrije zgloba i hipermobilnosti zglobova. HR stimulira i hiperfunkciju vezivnih stanica i rast periartikularnih struktura te sinovijalnu hipertrofiju. U ovom je stadiju artropatija još reverzibilna ako se postigne kontrola hipersekrecije HR-a i IGF-1. Progresijom bolesti nastaju fisure na površini zglobne hrskavice koje se postupno povećavaju, a proliferacija regenerativne fibrozne hrskavice relativno je izraženija nego u osteoartritisu, vjerojatno uslijed stimulacije hormonom rasta. Regenerativna fibrozna hrskavica često kalcificira, te se stvaraju osteofiti. U uznapredovalom stadiju fisure mogu doprijeti do subhondralne kosti i stvoriti ulceracije zglobne hrskavice. U kosti ispod hrskavice dolazi do ubrzanog pregradnje, skleroze i stvaranja subhondralnih cista. U konačnici, zglobna se hrskavica stanjuje i zglobni prostori sužavaju, što nalikuje promjenama u osteoartritisu. U ovom stadiju akromegalične artropatije promjene su ireverzibilne i ne mogu se poboljšati supresijom HR i IGF-1. Radiološki, u ranoj fazi može se evidentirati proširenje zglobnih prostora i hipertrofija periartikularnih mekih tkiva, a dugotrajna bolest karakterizirana je suženjem zglobnih prostora, osteofitima i ostalim značajkama osteoartritisa. Uslijed enhondralnog, marginalnog i subligamentnog rasta vertebralne kosti javljaju se značajne promjene na kralježnici u smislu proširenih intervertebralnih prostora, uvećanja kralježaka i stvaranja osteofita. U bolesnika s akromegalijom razvija se bačvasti prsni koš zbog promjena u morfologiji kralježnice i rebara. Zbog periostalne apozicije kosti, trupovi kralježaka povećavaju se i produljuju; intervertebralni diskovi zadebljani su u cervikalnom i lumbalnom dijelu, a stanjeni u torakalnom, što rezultira nastankom kifoze. Rebra se produljuju i razdvajaju; kostohondralni spojevi mogu postati istaknuti i povećani, nalik krunici. Na kostima lica javlja se karakteristično povećanje supraorbitalnih lukova i zigomatičnih kostiju, nastaje protruzija donje čeljusti s povećanim razmakom između zuba, što često dovodi do malokluzije s poteškoćama žvakanja i govora te pojave boli u temporomandibularnom zglobu. Sindrom karpalnog kanala često se javlja u bolesnika s akromegalijom; dominantna je patološka promjena edem živca u karpalnom tunelu, a manjim dijelom kompresija živca uslijed povećanog volumena sadržaja karpalnog tunela. Najčešći su znak osteoartropatije krepitacije pri pregledu, a najčešći simptom bol, koja

je obično intermitentne prirode i pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti, uz zakočenoost i otekline zglobova [1].

Učinci prekomjernog lučenja HR-a na kardiovaskularni sustav

Povišene koncentracije hormona rasta i IGF-1 mogu uzrokovati znatne strukturne i funkcionalne promjene na srcu. U trenutku postavljanja dijagnoze aritmije, hipertenzija i bolest srčanih zalistaka prisutni su u do 60% bolesnika. U kasnijem tijeku bolesti razvija se koncentrična hipertrofija miokarda te se javlja dijastoličko srčano zatajenje [3]. Kardiovaskularna bolest glavni je uzrok smrti u bolesnika s akromegalijom [5]. U akromegaliji se razvija specifična kardiomiopatija sa strukturnim i funkcionalnim poremećajima koji mogu biti djelomično reverzibilni nakon redukcije razine HR/IGF-1. Stijenke ventrikula koncentrično su zadebljane uslijed relativnog povećanja veličine miocita, bez proširenja srčanih komora [8]. Glavna histološka značajka jest intersticijska fibroza, koja postupno narušava arhitekturu i funkciju miokarda povećanim ekstracelularnim odlaganjem kolagena i nepravilnim rasporedom miofibrila, javljaju se areali monocitne nekroze i limfocitna infiltracija, nalik promjenama kod miokarditisa [1,8]. Klinički, srčana hipertrofija zahvaća obje klijetke u 90% starijih bolesnika s dugim trajanjem bolesti. Međutim, strukturne se promjene srca mogu javiti i nakon kraće izloženosti suvišku HR-a, tako da 20% normotenzivnih bolesnika mlađih od 30 godina ima hipertrofiju srca. Većina ehokardiografskih studija utvrdila je normalnu sistoličku funkciju lijeve klijetke, ali oštećenu dijastoličku funkciju kao rani nalaz u akromegaličnoj kardiomiopatiji, što dovodi do oštećenog punjenja lijeve klijetke. Prevalencija dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u neliječenih je bolesnika oko 30%. Posljedice dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke nisu toliko izražene u mirovanju koliko u naporu, tijekom kojeg je smanjena ejekcijska frakcija, što dovodi do intolerancije napora [8].

U bolesnika s akromegalijom česta je i arterijska hipertenzija, čemu pridonosi povećan volumen plazme, te inzulinska rezistencija i šećerna bolest. Arterijska je hipertenzija prisutna u približno trećine bolesnika s akromegalijom i smatra se jednim od najznačajnijih negativnih prognostičkih čimbenika. Karakteristično je da se hipertrofija srca u akromegaliji pojavljuje i u odsutnosti hipertenzije, a dodatno se pogoršava ako su prisutne hipertenzija i intolerancija glukoze. Akromegalična kardiomiopatija razvija se u tri faze: 1) u ranoj fazi, uglavnom u mlađih bolesnika s kraćim trajanjem bolesti, javlja se početna hipertrofija srca, visoka frekvencija srca i povećani sistolički *output*, što rezultira hiperkinetskim sindromom; 2) u srednjoj fazi hipertrofija je izraženija, s pojavom znakova dijastoličke disfunkcije, te se može registrirati nedostatna

sistolička funkcija u naporu; i 3) u posljednoj fazi neliječene akromegalije može se javiti sistolička disfunkcija u mirovanju i srčano zatajenje sa znacima dilatativne kardiomiopatije.

Poremećaji ritma, kao što su ekstrasistole, paroksizmalna fibrilacija atrijske, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, bolest sinusnog čvora, ventrikularna tahikardija i blok grane često se registriraju u bolesnika s akromegalijom, uglavnom u naporu. U do 40% bolesnika pri postavljanju dijagnoze prisutne su smetnje provođenja. Supraventrikularne ekstrasistole ne javljaju se češće no u normalnoj populaciji. Učestalost ventrikularnih ekstrasistola povećava se s trajanjem akromegalije, a težina ventrikularnih aritmija u korelaciji je s masom lijeve klijetke.

U bolesnika s akromegalijom češće se javljaju i bolesti srčanih zalistaka. U neliječenih bolesnika s akromegalijom kardiomiopatija u konačnici može dovesti do dijastoličkog srčanog zatajenja [1]. Liječenje akromegalije omogućuje oporavak kardiomiopatije uglavnom u mlađih bolesnika čija je izloženost suvišku HR/IGF-1 trajala kraće. Međutim, znatno poboljšanje i morfoloških i funkcionalnih promjena kardiovaskularnog sustava zapaženo je u bolesnika srednje dobi, što ukazuje na to da se kardiovaskularne komplikacije mogu zaustaviti postizanjem kontrole hipersekrecije HR-a i IGF-1. Za razliku od srčanog zatajenja, aortna i mitralna regurgitacija te hipertenzija ireverzibilne su [3].

Učinci prekomjernog lučenja HR-a na dišni sustav

U bolesnika s akromegalijom dolazi do respiratornih poremećaja uslijed anatomske promjene kostiju i mekih tkiva glave, sluznice i hrskavice dišnih putova, geometrije prsnog koša te poremećene aktivnosti respiratorne muskulature. U gornjim dišnim putovima remodeliranje kostiju viscerokranija, zadebljanje mekih tkiva i hipertrofija sluznice rezultiraju kolapsom stijenke farinksa tijekom spavanja, što je, uz smanjen tonus dilatatora ždrijela u snu, uzrok opstruktivnoj apneji u spavanju [1]. Opstruktivna apneja u spavanju javlja se u 25 – 60% bolesnika s akromegalijom [5], a češća je i teža u slučaju aktivne bolesti, visoke razine HR/IGF-1 te u muških bolesnika [1]. Uz opstruktivnu apneju, koja je dominantni oblik poremećaja disanja u spavanju, udruženo se može (do u 1/3 bolesnika) javljati i centralni oblik apneje u spavanju, što se pripisuje centralnim učincima samog hormona rasta [3]. Centralna apneja nastaje zbog izostanka dišnog napora, a opstruktivna apneja zbog suženja gornjih dišnih putova. Opstruktivna apneja u spavanju praćena je hrkanjem, pospanošću tijekom dana te jutarnjom glavoboljom [1]. Zbog zadebljanja glasnice i povećanja sinusa, većina bolesnika s akromegalijom ima dubok i promukao glas [4]. U akromegaliji se mijenja struktura,

elastičnost i funkcija čitavog dišnog sustava. Anatomske promjene građe prsnog koša dovode do promjena elastičnosti stijenke i oštećuju aktivnost inspiratorne muskulature, što je dodatno pogoršano mišićnom slabošću koja je udružena s akromegalijom. U plućima proliferacija pneumocita i glatkih mišićnih stanica dovodi do prekomjernog rasta plućnog epitela i zadebljanja intersticija. Te promjene smanjuju elastičnost pluća, dok je rastezljivost pluća povećana; plućni su volumeni povećani uslijed prekomjernog rasta alveola. Klinički dolazi do respiratorne disfunkcije i neadekvatnog ventilacijskog odgovora u naporu te osjećaja fizičke iscrpljenosti. U 80% bolesnika utvrđena je supklinička hipoksemija [1]. Edem mekih tkiva i nepodnošenje napora reverzibilni su i nestaju postizanjem kontrole hipersekrecije HR-a [3].

Učinci prekomjernog lučenja HR-a na probavni sustav i neoplazme

Epidemiološka istraživanja pokazuju da je u akromegaliji povećan rizik za nastajanje neoplazmi te da su maligne bolesti treći po redu uzrok smrtnosti u tih bolesnika [1]. U bolesnika s akromegalijom rizik je razvoja karcinoma debelog crijeva dvostruko veći nego u općoj populaciji, što je vjerojatno odraz trofičkog učinka IGF-1 na proliferaciju epitelnih stanica [3]. U tih su bolesnika debelo crijevo i sigmoidni kolon dulji nego u kontrolnoj skupini, a epitelne stanice u sigmoidnim kriptama pokazuju jaču proliferaciju, što je u pozitivnoj korelaciji s razinom cirkulirajućeg IGF-1. U akromegaliji je češća i pojava adenomatoznih polipa kolona. Suvišak HR-a i IGF-1 uzrokuje prekomjerni rast štitnjače, u sklopu opće visceromegalije; multinodozna struma otkriva se u 65% bolesnika, no prevalencija karcinoma štitnjače ne razlikuje se od one u normalnoj populaciji. Akromegalija stvara predispoziciju za benignu hipertrofiju prostate; kronično povišenje HR-a i IGF-1 potiče proliferaciju stromalnih stanica prostate neovisno o razini androgena [1].

Metabolički učinci

Djelovanje hormona rasta na glukozu i na lipide suprotno je inzulinskom djelovanju. Na metabolizam proteina djeluje anabolički, zajedno s inzulinom. HR ima lipolitički učinak potičući hidrolizu triglicerida na slobodne masne kiseline i glicerol [1]. Učinci HR-a na metabolizam supstrata u ljudi jednostavni su: u uvjetima suviška energije, HR, zajedno s IGF-1 i inzulinom, potiče retenciju dušika, a za vrijeme oskudice hrane HR prebacuje potrošnju s korištenja ugljikohidrata i proteina na korištenje lipida čuvajući time vitalne zalihe proteina. Unatoč povećanoj mršavoj tjelesnoj masi i smanjenoj tjelesnoj masti, bolesnici s akrome-

galijom rezistentni su na inzulin i postaju osjetljiviji nakon postizanja kontrole hipersekrecije HR-a [9]. U početku se to očituje hiperinzulinemijom natašte i pretjeranim povišenjem inzulina nakon opterećenja glukozom. U kasnijem tijeku razvija se hiperglikemija natašte, s padom razine inzulina u krvi natašte, ali i gubitkom odgovora inzulina na opterećenje glukozom [1]. Inzulinska je rezistencija, čini se, posljedica postreceptorskog oštećenja u djelovanju inzulina [2]. HR ima dijabetogeni učinak i u oko 20% bolesnika može se javiti manifestna šećerna bolest, u oko 30% intolerancija glukoze, a rezistencija na inzulin u oko 80% slučajeva [4]. Hiperinzulinemija, oštećena tolerancija glukoze i šećerna bolest česte su značajke aktivne akromegalije i pridonose povećanom kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu. U bolesnika s aktivnom akromegalijom povećana je razina slobodnih masnih kiselina i oksidacija lipida, snižen je unos glukoze na periferiji, povećano je endogeno stvaranje glukoze i smanjena je osjetljivost na inzulin; to se događa unatoč znatnim promjenama tjelesnog sastava, uključujući smanjenje tjelesne masti, povećanje mršave tjelesne mase i povećanje ukupne i izvanstanične tjelesne vode [9].

Zbog povećane tubularne reapsorpcije fosfata, u 50% bolesnika nastaje hipofosfatemija, a zbog hiperkalcijurije u trećine bolesnika nefrolitijaza [4].

Literatura

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25(1):102-52.
2. Aron DC, Findling JW, Blake Tyrell J. Hypothalamus & pituitary gland. U: Gardner DG, Shoback D, ur. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. USA: The McGraw-Hill Companies; 2007; str. 101-56.
3. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-73.
4. Vizner B. Akromegalija. U: Vizner B i suradnici. *Bolesti hipofize*. Zagreb: Medicinska naklada; 2005; str. 171-88.
5. Kaštelan D, Dušek T, Vizner B i sur. *Liječ Vjesn* 2012; 134:65-8.
6. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Kanibir MN, Reyes-Vidal CM, Freda PU. 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; 72:203-8.
7. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:89-95.
8. Clayton RN. Cardiovascular Function in Acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24(3):272-277.
9. Moller N, Jorgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; 30(2):152-77.

Summary

Systemic Effects of Growth Hormone

Hypersecretion of growth hormone and its excessive effects in adults causes acromegaly. When the hypersecretion of the growth hormone is present in childhood or adolescence prior to epiphyseal plate closure, gigantism is developed. This condition in 95% of cases is usually caused by pituitary adenoma, derived from a distinct type of cell (somatotrophs), but rarely the cause can be of extrapituitary origin. Skeletal disorders account for the most significant, functional disability and compromised quality of life in patients with acromegaly. Aside from the characteristic features such as an enlargement of facial bones, hands and feet, swelling of the soft tissue and organomegaly, consequences of the growth hormone hypersecretion also encompass diabetes, hypertension, cardiovascular diseases (cardiac hypertrophy, arrhythmias, heart failure), obstructive sleep apnea, osteoarthritis and neoplasms. Cardiovascular diseases are the most frequent cause of death in these patients, followed by respiratory diseases and malignancies. The mortality of patients with acromegaly is directly associated with the level of GH hypersecretion. Skeletal disorders account for the most significant, functional disability and compromised quality of life in patients with acromegaly.

Keywords: acromegaly; growth hormone, pituitary; somatotropin hypersecretion syndrome

PATOHISTOLOŠKE ZNAČAJKE SOMATOTROPINOMA

Majda Vučić*, Hrvoje Čupić**, Leo Pažanin***

Sažetak

Najčešći su tumori selarne regije adenomi hipofize. Riječ je o benignim neoplazmama građenim od neoplastički transformiranih adenohipofiznih stanica. Adenomi koji luče hormon rasta klinički su povezani s akromegalijom ili gigantizmom, ovisno o dobi pojavljivanja. Najčešći tip adenoma koji luče hormon rasta jesu somatotropinomi, koji su građeni isključivo od somatotropnih stanica. Mamosomatotropni adenomi, acidofilni tumor matičnih stanica i miješani somatotropno-laktotropni adenomi rijetki su adenomi koji su povezani s akromegalijom. U ovom se radu opisuju ultrastrukturalna, patohistološka i imunohistokemijska obilježja adenoma hipofize koji luče hormon rasta.

Ključne riječi: adenom hipofize; somatotropni adenom; hormon rasta

ADENOMI HIPOFIZE S HIPERPRODUKCIJOM HORMONA RASTA

Adenomi hipofize benigne su neoplazme građene od neoplastički transformiranih stanica adenohipofize. Adenomi nastaju monoklonskom proliferacijom tih stanica i najčešće su smješteni u području turskog sedla (*sella Turcica*), iako rijetko mogu nastati i izvan njega (tzv. ektopični adenomi). Adenomi koji luče suviše hormona rasta klinički su povezani s akromegalijom ili gigantizmom, ovisno o dobi bolesnika, odnosno početku bolesti. Najčešće se dijagnosticiraju u dobi 35 – 50 godina, iako se, zbog indolentnog kliničkog tijeka, prvi simptomi akromegalije javljaju desetljeće ranije. U dječjoj su dobi iznimno rijetki i uzrokuju gigantizam [1,2].

* Prof. dr. sc. Majda Vučić, dr. med., specijalist patolog, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički zavod za patologiju *Ljudevit Jurak*, Klinička bolnica *Sestre milosrdnice*, Vinogradska cesta 29, Zagreb, e-pošta: majda.vucic@kbcsm.hr

** Prof. dr. sc. Hrvoje Čupić, dr. med., specijalist patolog, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički zavod za patologiju *Ljudevit Jurak*, Klinička bolnica *Sestre milosrdnice*, Vinogradska cesta 29, Zagreb, e-pošta: hrvoje.cupic@kbcsm.hr

*** Prim. dr. sc. Leo Pažanin, dr. med., specijalist patolog, Klinički zavod za patologiju *Ljudevit Jurak*, Klinička bolnica *Sestre milosrdnice*, Vinogradska cesta 29, Zagreb, e-pošta: leo.pazanin@gmail.com

ETIOPATOGENEZA

Adenomi koji luče hormon rasta (somatotropinomi) čine oko 25 – 30% adenoma hipofize, obično su solitarni, a vrlo rijetko multipli. Najčešće su sporadični, ali se ponekad javljaju u sklopu nasljednih sindroma ili sindroma kao što su MEN-1 sindrom (MEN, od engl. *multiple endocrine neoplasia*), Carneyev kompleks i McCune-Albrightov sindrom [1,3]. Adenomi hipofize mogu biti i nasljedni.

MEN-1 je sindrom obilježen pojavom hiperplazije paratireoidnih žlijezda, adenoma hipofize i endokrinih tumora gušterače. Sindrom je obilježen autosomno dominantnom genetskom prezentacijom vezanom za tumor supresorski gen MENIN smješten na kromosomu 11. Adenomi hipofize kod bolesnika s MEN-1 sindromom javljaju se s učestalošću koja varira 15 – 55% i mogu lučiti bilo koji hormon adenohipofize. Somatotropinomi čine jednu četvrtinu adenoma koji se javljaju u sklopu MEN-1 sindroma. Morfološki se oni ne razlikuju od adenoma koji nisu povezani s MEN-1 sindromom. U sklopu sindroma MEN-1 javlja se Carneyev kompleks i McCune-Albrightov sindrom, koji se mogu i preklapati [1,4]. Kod bolesnika s Carneyevim kompleksom adenomi koje luče hormon rasta javljaju se u 10 – 20% bolesnika i često su multipli.

Izolirani slučajevi nasljednih obiteljskih adenoma koji luče hormon rasta (IFS, od engl. *isolated familiar somatotropinoma*), a nisu sastavnica poznatih nasljednih sindroma, rijetki su. Do sada je u literaturi opisana najveća serija od 46 obitelji s nasljednim izoliranim obiteljskim adenomima koji luče hormon rasta. IFS se pojavljuje u ranijoj životnoj dobi, a smatra se da nastaje zbog gubitka heterozigotnosti tzv. IFS tumor supresorskog gena koji je smješten na kromosomu 11 [3,4].

Zahvaljujući brojnim istraživanjima provedenim posljednjih godina, unaprijeđeno je razumijevanje molekularnih mehanizama tumorogeneze adenoma hipofize. U većini adenoma hipofize uočena je povećana ekspresija i aktivnost unutarstaničnog medijatora proteina kinaze C (PKC, od engl. *protein kinaze C*) te PTTG-a (PTTG, od engl. *pituitary tumor-transforming gene*) regulacijske molekule staničnog ciklusa. Mutacija *gsp* (*gsp*, od engl. *gs protein*) onkogen je i jedan je od ranih molekularnih defekata opisan u somatotropinomima [2,5].

Somatotropinomi pokazuju neproporcionalno povećanu ekspresiju faktora rasta i/ili njihovih receptora. Povećana ekspresija GHRH (GHRH, od engl. *growth hormone releasing hormone*) nađena je u biološki agresivnijim adenomima. Povećana izraženost EGF-a (EGF, od engl. *epidermal growth factor*) i VEGF-a (VEGF, od engl. *vascular endothelial growth factor*) te njihovih receptora korelira s većom agresivnošću tih adenoma. Oko 20% somatotropinoma aneuploidno je, a polovica ih je povezana s aberacijama kromosoma 11 [6,7].

Citodiferencijacija stanica adenohipofize počinje vrlo rano u fetalnom razvoju. Stanice adenohipofize koje luče hormon rasta drugi su tip stanica koji se diferencira tijekom fetalnog razvoja hipofize, u 8. tjednu gestacije. Somatotropne stanice imaju zajedničkog staničnog prethodnika s prolaktinotropnim i tireotropnim stanicama. Somatotropne stanice čine oko 50% stanične populacije normalne adenohipofize [8]. Većina somatotropnih stanica nalazi se koncentrirana u lateralnom dijelu prednjeg režnja adenohipofize. Svjetlosno-mikroskopski to su srednje velike stanice ovalnih jezgara i acidofilne citoplazme. Imunohistokemijski se u citoplazmama tih stanica nalazi snažna, difuzna pozitivnost na hormon rasta. Raspored i količina somatotropnih stanica u adenohipofizi odrasle osobe ostaje konstantna tijekom cijelog života. Ultrastrukturno te stanice imaju dobro razvijen zrnati endoplazmatski retikulum i Golgijev aparat. U njihovim citoplazmama nalaze se brojna sferična, sekrecijska zrnca promjera 350 – 500 nm [1,2,8].

Mamosomatotropne stanice bihormonske su stanice koje unutar istih sekrecijskih zrnaca sadrže i hormon rasta i prolaktin. Uporabom svjetlosnog mikroskopa ne može ih se razlikovati od somatotropnih stanica. Imunohistokemijski pokazuju snažnu i difuznu citoplazmatsku reakciju na hormon rasta, dok je reakcija na prolaktin manje intenzivna. Ultrastrukturno mamosomatotropne stanice razlikuju se od somatotropnih stanica po tome što sadrže manja, okrugla zrnca promjera 150 – 400 nm te veća zrnca nepravilna oblika promjera 350 – 2.000 nm. Veća zrnca pokazuju tzv. egzocitozu na pogrešnom mjestu, što je obilježje laktotropnih stanica. Mamosomatotropne stanice prekursorne su stanice laktotropnih stanica u embrionalnoj hipofizi. Kod odraslih osoba brojne su tijekom gestacije, kada su izvor iz kojeg se diferenciraju laktotropne stanice. Mamosomatotropne stanice mogu se izdiferencirati i u somatotropne stanice [2,8].

MAKROSKOPSKE PROMJENE

Makroskopski somatotropinomi su mekani tumori, sivobijele boje. Tumori promjera do 1 cm, koje nazivamo mikroadenomima, rjeđe se nalaze. Najčešće se javljaju u lateralnim dijelovima adenohipofize jer se tu najbrojnije somatotropne stanice iz kojih nastaju. Makroadenomi su češći, promjera su većeg od 1 cm i mogu infiltrirati moždane ovojnice, kavernozi sinus, tursko sedlo i sfenoidni sinus [3,5].

MIKROSKOPSKE PROMJENE

Postavljanje točne dijagnoze adenoma hipofize zahtijeva multidisciplinarni pristup i usku suradnju endokrinologa, neurokirurga i neuropatologa. Postavljanje patohistološke dijagnoze rutinski uključuje svjetlosno-mikroskopski pregled hemalaun- eozinom obojenih rezova te histokemijskih prereza (PAS, Mallory, Gomori). Ultrastrukturalna analiza primjenjuje se u kompliciranijim, zahtjevnijim slučajevima [1,3,9].

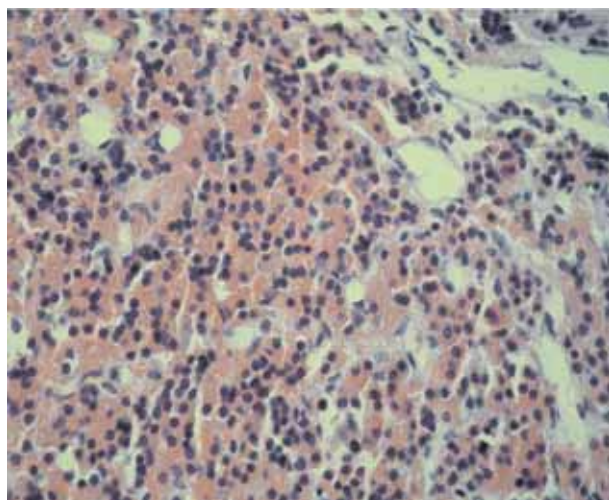
Prema WHO-ovoj (WHO, od engl. *World Health Organization*) klasifikaciji tumora hipofize, adenomi koji luče hormon rasta a koji su građeni isključivo od somatotropnih stanica, najčešći su tip adenoma. Ti adenomi dijele se u dva pod-tipa:

- gustozrnati somatotropni adenomi
- oskudnozrnati somatotropni adenomi.

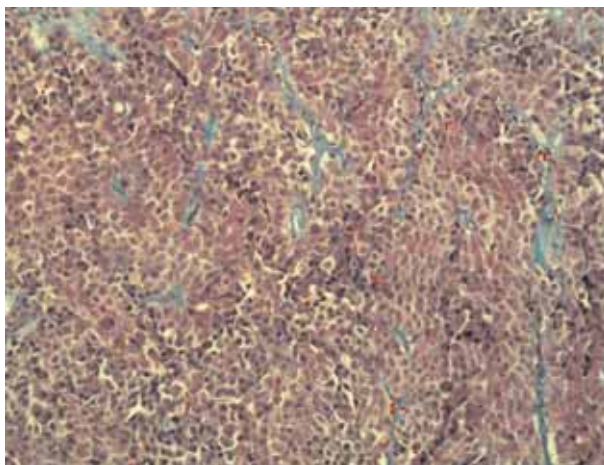
GUSTOZRNATI SOMATOTROPNI ADENOMI

Gustozrnati somatotropni adenomi čine oko 71% svih adenoma hipofize. Histološki su ti adenomi najčešće difuzne ili, rjeđe, trabekularne, odnosno sinusoidne građe. Tumorske stanice srednje su velike, ovalne. Citoplazme su im acidofilne. Njihove su jezgre okrugle, središnje smještene, regularno raspoređenog kromatina s prominentnim nukleolom. Pleomorfizam jezgara i apoptoza mogu se naći, dok su mitoze iznimno rijetke (slika 1 i 2). Histokemijskim bojenjem ci-

toplazme opisanih stanica predominantno su PAS (od engl. *periodic acid-Schiff reagens*) negativne [2,9].



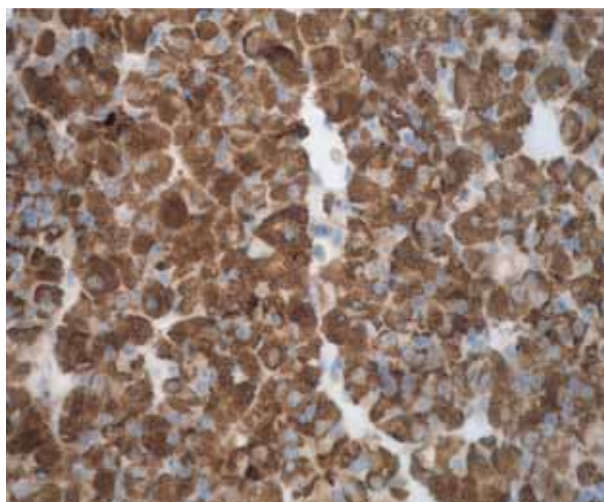
Slika 1. Histološka slika adenoma građenog od ovalnih stanica, obilnijih, acidofilnih citoplazmi (H&Ex 200)



Slika 2. Histokemijska reakcija
u stanicama adenoma
(Mallory x200).

Imunoreaktivnost je na hormon rasta jaka, uniformno raspoređena i citoplazmatska (slika 3). Oko polovica tumora pokazuje imunohistokemijsku pozitivnost na α -podjedinicu glikoproteinskog hormona. Tumorske stanice pokazuju i perinuklearnu citoplazmatsku pozitivnost na citokeratine male molekularne težine.

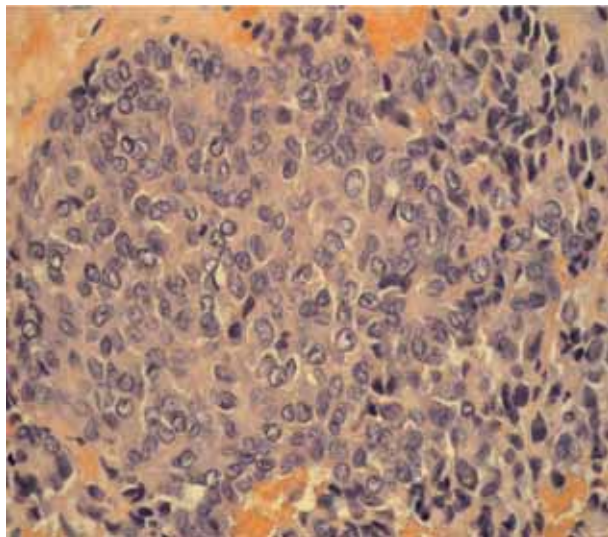
Elektronsko-mikroskopski su stanice somatotropinoma vrlo slične normalnim somatotrofnim stanicama adenohipofize. Ultrastrukturno stanice adenoma imaju dobro izražen zrnati endoplazmatski retikulum te Golgijev aparat, a sekrećijska su zrnca brojna i veličinom variraju 300 – 450 nm u promjeru [10,11].



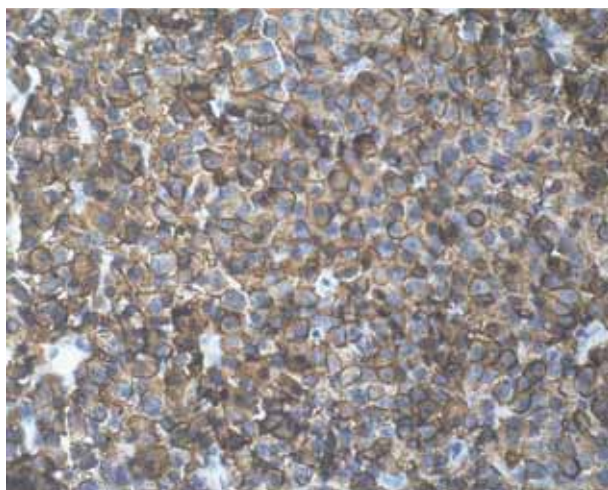
Slika 3. Difuzna,
citoplazmatska
imunoreaktivnost na
hormon rasta (GHx400)

OSKUDNOZRNATI SOMATOTROPNI ADENOMI

Oskudnozrnati somatotropni adenomi javljaju se nešto učestalije od gusto-zrnatih somatotropnih adenoma te čine oko 7,6% svih adenoma hipofize. Svjetlosnomikroskopski taj podtip somatotropinoma pokazuje gotovo uvijek difuzni tip rasta. Morfološki, stanice su adenoma ovalne, veće stanice imaju nepravilne,



Slika 4. Histološka slika adenoma građenog od većih regularnih stanica, naglašenih nukleola (H&Ex400)



Slika 5. Oskudnija, perinuklearna imunoreaktivnost na hormon rasta (GHx400)

okrugle jezgre s naglašenim nukleolima. U citoplazmi stanica tumora vidljiva su fibrozna tjelešca kao blijede, acidofilne, sferične inkluzije koje su smještene paranuklearno te pomiču jezgru periferno. Naglašen je pleomorfizam jezgara, nalaze se lobulirane te multinuklearne bizarne jezgre. Međutim morfološka obilježja i atipije jezgara nisu pokazatelj malignoga potencijala tih tumora (slika 4). Citoplazme tumorskih stanica histološki su kromofobne, a histokemijski PAS negativne [9,10].

Imunoreaktivnost na hormon rasta varijabilna je, tek žarišno prisutna u citoplazmama pojedinih tumorskih stanica (slika 5). Imunohistokemijska pozitivnost na α -podjedinicu nalazi se rijetko, ali je prisutan imunohistokemijska pozitivnost jezgara na transkripcijski faktor Pit-1. Fibrozna tjelešca imunohistokemijski daju izrazito pozitivnu reakciju na citokeratine male molekularne težine (citokeratin 8). Ultrastrukturno stanice adenoma imaju oskudnija sitna zrnca promjera 100 – 250 nm i slabije razvijene membranozne organele [10,11].

DRUGI ADENOMI HIPOFIZE KOJI LUČE HORMON RASTA

Miješani somatotropno-laktotropni adenomi

Ovi rijetki adenomi javljaju se s učestalošću od 3% svih adenoma hipofize. To su bihormonski tumori građeni od somatotropnih i laktotropnih stanica. Histološki se nalaze dvije stanične populacije, i to acidofilnih somatotropnih i kromofobnih laktotropnih stanica. Dijagnoza se postavlja imunohistokemijski na temelju pozitivne reakcije na hormon rasta u acidofilnoj populaciji stanica, odnosno pozitivnosti na prolaktin u kromofobnoj staničnoj populaciji. Klinički se očituju simptomima akromegalije i hiperprolaktinemije [12].

Mamosomatotropni adenomi

Mamosomatotropni adenomi čine oko 1% svih adenoma hipofize. Ti su adenomi bihormonski adenomi građeni od jedne stanične populacije koja imunohistokemijski unutar iste stanice luči i hormon rasta i prolaktin. Mikroskopski su stanice adenoma ovalne do poligonalne s acidofilnim citoplazmama. Jezgre su im okrugle s prominentnim nukleolom. Tumorske stanice pokazuju difuzni tip rasta. Ultrastrukturno se nalaze obilježja mamosomatotropnih stanica adenohipofize. Stanice adenoma sadrže obilna, velika sekretorna zrnca koja veličinom dosežu do 1.500 nm. Također se nalazi i karakteristično obilježje mamosomatotropnih stanica, tzv. egzocitoza, na pogrešnom mjestu. Imunohistokemijska analiza pokazuje snažnu citoplazmatsku reakciju na hormon rasta i varijabilnu

slabiju citoplazmatsku reakciju na prolaktin. Imunoelektronskomikroskopska analiza dokazala je da se unutar istih sekrecijskih zrnaca u stanici nalaze i hormon rasta i prolaktin. Klinički se ti adenomi očituju simptomima akromegalije [11,13].

Plurihormonski adenomi

Plurihormonski adenomi iznimno su rijetki tumori koji su imunoreaktivni na više od jednog hormona hipofize, ali prema WHO-ovoj klasifikaciji u tu skupinu ne spadaju tumori koji luče kombinaciju srodnih hormona kao što su hormon rasta, prolaktin i TSH. Prisutnost malog broja stanica koje su pozitivne na neki hormon hipofize nije dostatna za postavljanje te dijagnoze jer se može raditi o malom broju stanica adenohipofize koje su obuhvaćene tumorskim rastom [14].

Acidofilni tumor matičnih stanica

Acidofilni tumor matičnih stanica rijedak je tumor s učestalošću manjom od 1% svih adenoma hipofize. Pretpostavlja se da nastaje iz prethodnika somatotropnih i laktotropnih stanica. Klinički pokazuje simptome hiperprolaktinemije i blage znakove akromegalije. Ultrastrukturno stanice adenoma sadrže brojne mitohondrije koji nemaju mitohondrijske kriste, ali sadrže elektronski guste tubularne strukture kakve ne nalazimo u drugim adenomima hipofize. Sekrecijska su zrnca malobrojna, promjera su 150 – 200 nm. Pojedine tumorske stanice u Golgijevom tjelešcu sadrže globularne nakupine citokeratina male molekularne težine koje nazivamo fibroznim tjelešcima i koja se nalaze i u oskudno zrnatim somatotropinomima. Histološki su tumorske stanice izdužene, polimorfne jezgare te grudastog kromatina. Citoplazme tumorskih stanica kromofobne su ili blago acidofilne, pri čemu je acidofilija uzrokovana prisutnošću brojnih mitohondrija. Tumorske stanice rastu difuzno ili u obliku perivaskularnih pseudorozeta. Imunohistokemijski se nalazi snažna, difuzna citoplazmatska imunoreaktivnost na prolaktin te slaba imunoreaktivnost na hormon rasta [11,15].

„Tihi“ somatotropni adenomi

Tihi somatotropni adenomi definiraju se kao adenomi hipofize koji su imunohistokemijski pozitivni na hormon rasta, ali nisu povezani s kliničkim znakovima viška hormona ni s biokemijskim porastom hormona rasta u krvi. Ti su tumori rijetki, većinom se radi o makroadenomima s velikom supraselarnom invazijom. Kod dijela bolesnika prisutna je hemoragija i pituitarna apopleksija u makroadenomu. Dijagnoza tog tipa adenoma temelji se, osim na mikroskopskoj

analizi, i na ultrastrukturnim obilježjima. Tihi somatotropni adenom dvojbenog je staničnog podrijetla, plurimorfne derivacije (GH, ACTH, PRL) te histološki izgleda poput oskudnozrnatog somatotropnog adenoma. Ultrastrukturna su mu obilježja različita od drugih somatotropnih adenoma. U novijoj literaturi navodi se nešto veća učestalost tih tih somatotropnih adenoma. Imunohistokemijskim analizama adenoma hipofize koji su prije operacije definirani kao klinički nefunkcionalni kod trećine adenoma nađena je pozitivna reakcija na hormon rasta [14,16].

Pituitarna hiperplazija

Pituitarna hiperplazija rijedak je i nejasan entitet koji nije dokraja istražen. Hiperplazija je adaptacijski stanični mehanizam koja podrazumijeva poliklon-sku proliferaciju jednog ili više staničnih tipova adenohipofize. U kojoj je mjeri pituitarna hiperplazija odgovorna za nastanak adenoma hipofize, nije dokraja jasno. Moguće je da trajna stimulacija (npr. prekomjerno lučenje *releasing* hormona) potakne stanice hipofize na autonomno ponašanje. Danas ipak prevladavaju genske teorije po kojima je adenom posljedica somatske mutacije koja vodi u monoklonsku proliferaciju stanica adenohipofize. U prilog toj teoriji govori i rijedak nalaz pituitarne hiperplazije u tkivu adenohipofize koja okružuje adenom [11,13].

Hiperplazija somatotropnih stanica vidi se kod ektopične produkcije GHRH-a (GHRH, od engl. *growth hormone releasing hormone*) endokrinih tumora i kod bolesnika s McCune-Albrightovim sindromom. Kod nekih bolesnika s Carneyevim kompleksom nalazi se preklapanje adenoma koji luči hormon rasta i somatotropne hiperplazije.

Hiperplazija je dijagnostički zahtjevana promjena. Mikroskopskom razlikovanju adenohipofize, hiperplazije i adenoma pomaže histokemijsko bojenje retikulina. Retikulinski je crtež kod hiperplazije, za razliku od adenoma, sačuvan, iako su acinusi veći i prošireni u odnosu na tkivo adenohipofize. Proliferacijski markeri nisu od koristi u dijagnostici pituitarne hiperplazije [17].

Pituitarni karcinom

Pituitarni karcinomi iznimno su rijetki zloćudni tumori. Karcinomi čije maligne stanice pokazuju imunoreaktivnost na hormon rasta čine tek njihov manji dio. Prognoza bolesnika s pituitarnim karcinomom iznimno je loša. Za postavljanje dijagnoze karcinoma hipofize potrebno je postojanje intrakranijske ili sustavne metastatske bolesti. Histološka, klinička i biokemijska obilježja tumora nisu

od koristi u prepoznavanju karcinoma hipofize sve dok se ne pojave metastaze. Pojedini adenomi hipofize mogu biti izrazito polimorfni, stoga stanični polimorfizam ne znači agresivnije biološko ponašanje. Prema nekim autorima, biološki su agresivniji adenomi hipofize oni kod kojih je Ki-67 proliferacijski indeks veći od 5%, dok Ki-67 indeks veći od 10% mora uvijek pobuditi sumnju na zloćudni potencijal tumora [18,19].

Morfološki učinci somatostatinskih analoga

Potpuno odstranjenje tumora cilj je kirurškog liječenja adenoma koji luče hormon rasta. U nekim centrima preoperativno se primjenjuje medikamentozno liječenje da se smanje komplikacije kirurškog liječenja. Medikamentozno liječenje analogima somatostatina koji inhibiraju lučenje hormona rasta samo u manjem broju slučajeva dovodi do umjerenog smanjenja volumena adenoma. Morfološke su promjene u samom tumoru inkonzistentne i variraju od povećanja veličine i broja sekretornih zrnaca u citoplazmama tumorskih stanica preko blage fibroze strome. Uz to se, posebice u mikroadenomima, nalazi i povećani apoptotički indeks [2,20].

Literatura

1. Kleihues P, Caveness WK. Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2000: 296-300.
2. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician* 2013; 88(5):319-27.
3. Ben-Shlomo A. Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(2):67-9.
4. Martucci F, Trivellin G, Korbonits M. Familial isolated pituitary adenomas: an emerging clinical entity. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(11):1003-14.
5. Taboada GF, Tabet AL, Naves LA, deCarvalho DP, Gadelha MR. Prevalence of gsp oncogene in somatotropinomas and clinically non-functioning pituitary adenomas: our experience. *Pituitary* 2009; 12:165-9.
6. Rostad S. Pituitary adenoma pathogenesis: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(4):322-7.
7. Florio T. Adult pituitary stem cells: from pituitary plasticity to adenoma development. *Neuroendocrinol* 2011; 94(4):265-77.
8. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5):257-66.
9. Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8):1231-40.
10. Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinol* 2006; 83(3):161-5.
11. Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C ed. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO Classification of tumours. Lyon, France: IARC press 2004.

12. Al Brahim NYY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland. *J Clin Pathol* 2006; 59:1245-53.
13. Alahmadi H, Lee D, Wilson JR, Hayhurst C, Mete O, Gentili F, Asa SL, Zadeh G. Clinical features of silent corticotroph adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(8):1493-8.
14. McCutcheon IE. Pituitary adenomas: Surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer* 2013; 37(1):6-37.
15. Melmet S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:331-8.
16. Wade AN, Jennifer B, Grady MS, Judy KD, O'Rourke DM, Snyder PJ. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:39-44.
17. Mubarak A, Horvath E, Kovacs K. Pituitary hyperplasia. Review. *Hormones* 2003; 2(3):149-58.
18. Dwarakowska D, Korbonitis M, Aylwin S, McGregor A, Grossman AB. The pathology of pituitary adenomas from a clinical perspective. *Front Biosci* 2011; 3:105-16.
19. Dwarakowska D, Grossman AB. The molecular pathogenesis of pituitary tumors: implication for clinical management. *Minerva Endocrinol* 2012; 37(2):157-72.
20. Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO i sur. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs* 2009; 69(16):2207-26.

Summary

Pathomorphology of Somatotroph Adenomas

Adenomas are the most frequent pituitary tumors. Pituitary adenomas are benign tumors composed of neoplastically transformed pituicytes. Growth hormone producing adenomas are clinically associated with acromegalia or gigantismus. The most frequent growth hormone producing adenomas are somatotropinomas consisting of somatotrophic cells. Mammosomatotroph adenomas, acidophil stem cell adenomas and mixed somatotroph-lactotroph adenomas are very rare adenomas clinically associated with acromegaly. This article describes ultrastructural, patohistological and immunohistochemical features of growth hormone producing adenoma.

Keywords: pituitary adenoma; somatotrophic adenoma; growth hormone

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP BOLESNIKU S AKROMEHALIJOM

Ivana Kraljević*

Sažetak

Akromegalija je bolest koja nastaje kao posljedica prekomjernog lučenja i djelovanja hormona rasta. Kod sumnje na akromegaliju potrebno je učiniti pretragu na IGF-1 te hormon rasta u oralnom testu opterećenja glukozom. Za postavljanje dijagnoze potreban je povišen IGF-1 za dob i izostanak supresije hormona rasta u OGTT-u (HR veći od 1 µg/L). Kako bi se smanjile razlike u nalazima između laboratorija, potrebno je za određivanje HR-a i IGF-1 upotrebljavati testove koji odgovaraju referentnim standardima Svjetske zdravstvene organizacije: WHO IS 98/574 za HR i WHO IS 02/254 za IGF-1. Kriteriji za remisiju akromegalije normalna su vrijednost IGF-1 za dob i HR u slučajnom uzorku manji od 1,0 µg/L, odnosno HR u OGTT-u manji od 0,4 µg/L. U oko 30% bolesnika nakon operativnog zahvata nalazimo nepodudarne nalaze, zbog čega se preporučuje ponavljanje pretrage nakon tri mjeseca. Ako nepodudarnost nalaza perzistira, odluke je potrebno donositi na osnovi prisutnosti ili odsutnosti kliničke slike.

Ključne riječi: akromegalija; hormon rasta; IGF-1; dijagnoza; OGTT; eseji

Akromegalija je bolest koja nastaje kao posljedica prekomjernog lučenja i djelovanja hormona rasta (HR). Najčešći je uzrok pojačano lučenje HR-a iz adenoma hipofize [1]. Rijetki uzroci obuhvaćaju pojačano lučenje hormona koji oslobađa HR (GHRH) intrakranijalno kao posljedicu intrakranijalnog gangliocitoma ili ekotopično u sklopu karcinoida, tumora otočića gušterače ili karcinoma bronha [1]. Tumorska infiltracija u somatostatinergičkom području može dovesti do poremećaja somatostatina, što nalazimo kao uzrok gigantizmu udruženom s neurofibromatozom i gliomom optikusa ili astrocitomom. Mogući je uzrok i pojačana produkcija IGF-BP-a koja produljava poluvrijeme života cirkulirajućeg IGF-1 i tako dovodi do akromegalije, međutim taj uzrok nije do sada klinički potvrđen te o njemu možemo govoriti samo na razini hipoteze.

* Ivana Kraljević, dr. med., specijalist interne medicine, Zavod za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-pošta: ivana.kraljevic@gmail.com

Kod sumnje na akromegaliju potrebno je učiniti IGF-1 te hormon rasta (HR) u testu supresije, odnosno oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT) [2,3]. Za postavljanje dijagnoze potreban je povišen IGF-1 za dob i izostanak supresije hormona rasta u OGTT-u, odnosno HR veći od 1 ug/L [2,3]. Trenutno nema podataka o senzitivnosti i specifičnosti za upotrebu 75 ili 100 g glukoze u OGTT-u, međutim preporučuje se korištenje 75 g radi lakše standardizacije nalaza [1]. Supresija HR-a ispod 1 ng/ml u OGTT-u smatra se normalnim odgovorom, međutim kod korištenja visokosenzitivnih esejta ta bi vrijednost trebala biti ispod 0.4 ng/ml [2]. U OGTT-u se kod trećine bolesnika nalazi porast HR-a, u trećine bolesnika HR se ne mijenja, dok u trećine bolesnika nalazimo blag pad HR-a. Slučajno određen HR nema dijagnostičku vrijednost zbog pulsatilne sekrecije te kratkog poluvremena života (oko 20 minuta) [2,3]. U dijagnostici nije preporučljivo ni određivanje IGF-binding proteina 3 (IGFBP-3) [2,3], dok se GHRH može odrediti u slučaju sumnje na ektopiju, što je rijetko potrebno, međutim pretraga nije dostupna u Hrvatskoj. U bolesnika s adenomom hipofize u 50% slučajeva nalazimo proturječan odgovor HR-a na TRH i GnRH, međutim ta je pretraga rijetko dijagnostički važna [2]. Kod dijela bolesnika s akromegalijom postoje poteškoće u postavljanju dijagnoze jer nalazimo normalnu sekreciju hormona rasta i povišenu razinu IGF-1. Tako su Dimaraki i suradnici objavili članak u kojem su u 16 novodijagnosticiranih bolesnika s aktivnom akromegalijom i povišenom razinom IGF-1 našli normalnu 24-satnu srednju vrijednost HR-a kao i urednu supresiju HR-a u OGTT-u, kada je korišten stari kriterij u kojem je HR trebao biti manji od 2,5 ug/L. U 8 od 16 bolesnika HR je bio suprimiran na manje od 1 ug/l u OGTT-u [4]. U jednoj drugoj studiji u 50% bolesnika s akromegalijom i blago povišenim vrijednostima HR-a nađena je supresija HR-a u OGTT-u ispod 1 ng/ml [5]. Nepodudarnost nalaza može postojati uslijed korištenja nestandardiziranog esejta, efekta dobi i gonadalnog statusa na sekreciju HR-a i IGF-1, genetske razlike u proteinima koji vežu hormone i stresu tijekom uzimanja uzoraka [2]. U slučaju bitne razlike u nalazima, potrebno je ponoviti testiranje, posebno ako je prisutna klinička slika akromegalije [2]. Svakako je za postavljanje dijagnoze akromegalije nužno u obzir uzeti oba kriterija.

Kod bolesnika s akromegalijom potrebno je odrediti prolaktin u serumu, koji također može biti povišen u 20% bolesnika zbog kosekrecije oba hormona, te druge hormone radi procjene funkcije prednjeg režnja hipofize (kortizol, FT4, spolne hormone). Dodatno je potrebno u serumu odrediti glukozu, fosfat, lipidogram, a u urinu kalciuriju [2]. U slučaju smetnji vida potrebno je učiniti vidno polje po Goldmannu. Radiološka dijagnostika temelji se na magnetskoj rezonanciji (MR) selarne regije [2,3]. U slučaju ektopičnog lučenja HR-a ili GHRH

za otkrivanje lokalizacije tumora koristi se CT pluća, pankreasa, nadbubrežnih žlijezdi i ovarija te *OctreoScan* (scintigrafija oktreotidom – analogom somatostatina) [2]. Kod dijagnoze je potrebno učiniti evaluaciju kardiovaskularnog sustava: mjerenje krvnog tlaka, elektrokardiografiju i ultrazvuk srca [2]. Nakon 40. godine života potrebno je provoditi probir za kolorektalni karcinom [3]. Zbog često pridruženih poremećaja spavanja, kod dijagnoze je potrebno ispitati poremećaj spavanja [2,3].

Kako se dijagnoza akromegalije postavlja s odgodom 4 – 11 godina, potrebno je inzistirati na ranijoj dijagnozi. Tako su njemački autori objavili članak u kojem su testirali prepoznavanje karakterističnih promjena na licu uzrokovanih akromegalijom upotrebom računalne programske podrške (*Face classification software*). Točnost klasifikacije bolesnika s akromegalijom mjerili su računalo, endokrinolozi koji se bave akromegalijom i internisti. U istraživanje je uključeno 57 bolesnika i 60 dobno i spolno podudarnih kontrola. *Software* je točno klasificirao 71,9% bolesnika i 91,5% kontrola, endokrinolozi su točno klasificirali 63,2% bolesnika i 80,8% kontrola, a internisti 42,1% bolesnika i 87% kontrola. Najveća je razlika bila kod blage kliničke slike kod koje je računalo bilo uspješnije [6].

U diferencijalnoj dijagnozi akromegalije treba uzeti u obzir pseudoakromegaliju, fiziološko ubrzanje rasta u pubertetu, obiteljski visoki rast ili velika stopala i ruke te miksedem.

Poteškoće s testovima za određivanje HR-a i IGF-1

Danas na tržištu postoje velike razlike između dostupnih eseja za određivanje HR i IGF-1. Razlike su većinom posljedica heterogenosti u karakteristikama testova [7]. Interpretacija vrijednosti HR-a i IGF-1 ovisi o pouzdanosti i standardizaciji biokemijskih analiza te adekvatnim referentnim rasponima [3,7]. Kako se analiza tih peptidnih hormona često koristi u svrhu dokazivanja poremećaja HR-a, evaluacije djece s niskim rastom i praćenja nadomjesne terapije HR-a, iznimno je važno da su nalazi točno izmjereni i pouzdani.

Hormon rasta u cirkulaciji nalazimo u različitim formama od monomera, dimera i drugih posttranslacijski izmijenjenih produkata te zbog toga nalazi mogu varirati kada se upotrebljavaju različiti eseji. Eseji se razlikuju po epitopnoj specifičnosti za antitijela i različitoj sposobnosti vezivanja raznih formi HR-a i IGF-1 [7]. S određivanjem HR-a može interferirati puno čimbenika, uključujući proteine koji vežu HR [7]. Stoga testovi moraju biti specifični za 22-kDa formu humanog HR-a i svaki esej mora specificirati interferenciju s proteinima koji vežu HR [2,7]. Također u laboratorijima nalazimo razlike u prikazu rezultata HR-a jer se

nalazi prikazuju u internacionalnim i u masenim jedinicama. Internacionalne su jedinice arbitrarno određene i nemaju jasan odnos prema masenim jedinicama, zbog čega se u praksi upotrebljavaju različiti faktori konverzije iz IU/L u ug/L. Stoga se preporučuje da laboratorij izdaje nalaz HR-a u masenim jedinicama kao što je ug/L [2,3,7]. Idealan test trebao bi sadržavati antitijela visokog afiniteta i specifičnosti [7]. Najkritičnija je reproducibilnost esejja za niske vrijednosti HR-a [7]. HR se luči pulsatilno i stoga vrijednosti mogu biti vrlo niske, zato je bitno da je test točan u određivanju donje granice intervala HR-a. Danas se preporučuje da esej postiže donju granicu kvantifikacije od 0,05 ug/L s varijabilnošću manjom od 20% [7].

Za određivanje IGF-1 glavni je faktor prisutnost i interferencija s IGF-BP-om u serumu [7]. IGF-1 je u serumu uglavnom vezan za IGF-1 BP i kiselo-labilnu podjedinicu, samo je oko 1% slobodan [7]. Idealan esej bio bi onaj kod kojeg nema interferiranja s IGF-BP-om [7]. U stvarnosti IGF BP interferiraju s detekcijom IGF-1 tako što dovode do lažno nižih vrijednosti.⁷ U praksi je taj problem riješen korištenjem raznih reagensa kojima se razdvaja IGF-1 od IGF-BP-a. Trenutno je preporučena referentna metoda za razdvajanje gel kromatografija i nizak pH [7]. Svi eseji moraju prikazati interferenciju s IGF-BP i klinička stanja kod kojih rezidualni IGF-BP i dalje može utjecati na rezultat [7]. Važno je da kliničar zna tehničke karakteristike esejja i odnos prema posebnim stanjima koji mogu utjecati na interpretaciju rezultata. Kod interpretacije nalaza endokrinolozi moraju uzeti u obzir da je HR povišen kod ciroze jetre, bubrežnog zatajenja, malnutricije, nekontrolirane šećerne bolesti i rezistencije na HR (Laronov sindrom) [2,7]. Također je bitno znati da HR ne treba određivati ako se ustanovi hipotireoza dok se poremećaj ne ispravi jer to može dovesti do lažno nižeg HR-a u serumu [7]. Neki lijekovi mijenjaju koncentraciju HR-a, tako amfetamini, dopamin, estrogeni, histamin, nikotinska kiselina, arginin, glukagon i inzulin povećavaju koncentraciju HR-a, dok kortikosteroidi i fenotiazini smanjuju koncentraciju HR-a [7]. Vrijednost IGF-1 je pod utjecajem dobi, spola, sezone, nutritivnog statusa i pratećih bolesti kao što je šećerna bolest, a na njegovu koncentraciju utječu i neki lijekovi, posebice estrogeni [7]. Neregulirana šećerna bolest, sistemske bolesti, uključujući stanja katabolizma, jetrena i bubrežna insuficijencija i malnutricija mogu dovesti do lažno nižeg IGF-1, dok je u trudnoći IGF-1 lažno povišen [7]. Oralno primijenjeni estrogeni antagoniziraju učinak HR-a i mogu sniziti IGF-1 do normalnih granica kod bolesnika s akromegalijom i blago povišenim IGF-1 [2]. Također je važno znati da IGF-BP mogu utjecati na rezultat kod: DMT1, kronične renalne insuficijencije, ciroze jetre, poremećaja HR-a, hipotireoze [7]. Kada primjenjujemo nalaz IGF-1 za dob 6 – 18 godina, potrebno je koristiti spolno spe-

cifične referentne intervale [7]. Indeks tjelesne mase (ITM) 22 – 37 kg/m² nema posebnih utjecaja na koncentraciju IGF-1, međutim kod nižih ili viših vrijednosti ITM-a koncentracija IGF-1 znatno je niža [7]. Zbog svega navedenog i što preciznijeg tumačenja vrijednosti IGF-1, potrebno je napraviti normativne vrijednosti IGF-1 za hrvatsku populaciju. Glavni problem u kliničkom radu kod određivanja IGF-1 jest nepodudaranje nalaza kod korištenja različitih esejja i nedostatak validiranih normalnih referentnih intervala. Zbog toga se savjetuje da se u praćenju bolesnika koristi isti esej za serijsko određivanje IGF-1 [2].

Za predanalitički postupak s HR-om i IGF-1 potrebno je znati da su ti hormoni relativno stabilni. Unutar dva sata od vađenja krvi potrebno je razdvojiti serum od krvnih stanica, nakon čega su HR i IGF-1 stabilni nekoliko tjedana na -20°C [7].

Zaključno, kako bi se smanjile razlike u nalazima između laboratorija, potrebno je za određivanje HR i IGF-1 koristiti testove koji odgovaraju referentnim standardima Svjetske zdravstvene organizacije: WHO IS 98/574 za HR i WHO IS 02/254 za IGF-1 [2,3,7].

U određivanju tih hormona jako je važna i komunikacija između laboratorija i kliničara kako bi se u interpretaciju nalaza inkorporirala i klinička slika svakog bolesnika.

Intolerancija glukoze, šećerna bolest i interferiranje s HR-om u OGTT-u

Poznato je da supresija HR-a u OGTT-u može izostati kod kronične renalne insuficijencije, ciroze jetre, aktivnog hepatitisa, anoreksije, malnutricije, malapsorpcije, hipertireoze, neregulirane šećerne bolesti i u adolescenciji [8].

Kako glukoza smanjuje lučenje HR-a, pitanje je imaju li bolesnici s intolerancijom glukoze i dijabetesom suprimiran HR i vrijednost tog testa u bolesnika s akromegalijom i poremećenim metabolizmom glukoze. U nekim istraživanjima nađene su povišene razine HR-a i suprimiran IGF-1 u dijabetičara [9,10] te paradoksalan odgovor HR-a tijekom OGTT-a u muškaraca s dijabetesom i bolesnika s intolerancijom glukoze [11-14]. Istraživanje Hattorija i suradnika obuhvatilo je 16 bolesnika s aktivnom akromegalijom i 79 kontrola. Usporedili su vrijednost IGF-1 i odgovor HR-a u OGTT-u kod zdravih ispitanika te bolesnika sa šećernom bolesti i intolerancijom glukoze (IGT) i nisu našli statistički značajne razlike. Nije bilo značajne razlike ni u bazalnoj vrijednosti HR-a u tom istraživanju. Isto tako nije bilo razlike ni u minimalnoj vrijednosti HR-a tijekom OGTT-a kod bolesnika s intolerancijom glukoze i dijabetičara te u slučaju zdravih kontrola. Uzimanje glukoze bitno je smanjilo rani porast HR-a i stimuliralo kasni porast i kod bolesnika s intolerancijom glukoze, dijabetičara i zdravih kontrola. Međutim

ograničenje te studije jest u tome što su u nju uključeni dijabetičari imali dobro reguliranu bolest [15].

Kayath i suradnici također su ispitivali utječe li poremećaj metabolizma glukoze na rezultat HR-a u OGTT-u; u istraživanje je uključeno 19 zdravih kontrola, 11 dijabetičara i 11 bolesnika s intolerancijom glukoze. Potpuna supresija HR-a ($< 0.1 \mu\text{g/L}$) postignuta je kod 73% kontrola, 82% dijabetičara i 27% bolesnika s intolerancijom glukoze. Stoga su zaključili da je potreban oprez kod tumačenja rezultata HR-a u OGTT-u kod bolesnika s intolerancijom glukoze [16].

Dobri i suradnici ispitivali su pouzdanost HR-a u OGTT-u u dijagnozi akromegalije kod bolesnika s poremećenim metabolizmom glukoze. Usporedili su vrijednost HR-a tijekom OGTT-a kod bolesnika s akromegalijom i zdravih kontrola te između bolesnika s akromegalijom s poremećajem metabolizma glukoze i bez njega. Nisu našli statistički značajne razlike među navedenim skupinama te su zaključili da je HR u OGTT-u pouzdan u dijagnozi akromegalije bez obzira na IGF i šećernu bolest [17].

Prema svemu navedenom možemo reći da je HR u OGTT-u za dijagnozu akromegalije pouzdan bez obzira na poremećaj metabolizma glukoze.

Kriteriji za remisiju akromegalije

Kriteriji za remisiju akromegalije jesu normalna vrijednost IGF-1 za dob i HR u slučajnom uzorku manji od $1,0 \mu\text{g/L}$, odnosno HR u OGTT-u manji od $0,4 \mu\text{g/L}$ [2,3].

U oko 30% bolesnika nakon operativnog zahvata nalazimo nepodudarne nalaze [2,8]. Najčešće je prisutan povišen IGF-1 s normalnim vrijednostima HR-a. Rjeđe nalazimo normalan IGF-1 za dob uz nesuprimiran HR u OGTT-u [2,3,8]. Takvi nalazi mogu biti posljedica upotrebe nestandardiziranih testova, efekta dobi i gonadalnog statusa na HR i IGF-1, genetske razlike u proteinima koji vežu te hormone i stresa kod uzimanja uzoraka [2]. Kod takvih se bolesnika preporučuje ponavljanje nalaza nakon tri mjeseca; u slučaju i dalje prisutnog nepodudaranja nalaza, odluke je potrebno donositi na osnovi prisutnosti ili odsutnosti kliničke slike [2,3], iako se neki autori vode nalazom IGF-1 [8].

Praćenje bolesnika s akromegalijom

Postoperativno je potrebno pratiti elektrolite, razvoj dijabetes insipidusa i moguć razvoj sindroma neodgovarajućeg izlučivanja antiduretskog hormona (SIADH) u dva tjedna od operacije [2]. Ako je operativni zahvat bio uspješan, postoperativno dolazi do pojačane diureze uslijed natriureze, a zbog brze normalizacije HR-a [2]. Potrebno je pratiti i nadomjestiti funkciju nadbubrežne žlijezde

(kortizol) [2,3]. Preporučuje se rano postoperativno određivanje HR-a natašte jer vrijednosti HR-a prvi postoperativni dan ispod 2 ng/ml koreliraju s dugotrajnom remisijom akromegalije [18]. OGTT se može učiniti najranije 1 – 2 tjedna poslije operativnog zahvata, iako se uobičajeno radi nakon tri mjeseca [2]. IGF-1 u serumu potrebno je odrediti nakon tri mjeseca, normalna vrijednost za dob govori za remisiju bolesti [2,3]. Nakon tri mjeseca također je potrebno učiniti i HR u OGTT-u; vrijednost HR-a manja od 1 ng/ml govori za remisiju bolesti [2,3]. Kako bi se poboljšala senzitivnost testa, predlaže se da kriterij za remisiju bude HR u OGTT-u manji od 0,4 ng/ml [2,3]. Ako je vrijednost IGF-1 nakon tri mjeseca niža nego ranije, ali i dalje povišena za dob, preporučuje se ponavljanje nalaza nakon 9 – 12 tjedana [2,3]. Ako je postignuta remisija bolesti, potrebno je nastaviti praćenje HR i IGF-1 tijekom idućih deset godina [3]. Uz medikamentoznu terapiju agonistima somatostatinskih receptora i agonistima dopaminergičkih receptora prvu evaluaciju potrebno je učiniti nakon tri mjeseca, a iduće kontrole ovise o kliničkoj slici i razinama HR-a i IGF-1; u tim kontrolama potrebno je određivati HR u slučajnom uzorku i IGF-1, jer HR u OGTT-u ne pruža dodatne informacije o aktivnosti bolesti. Kod primjene antagonista hormona rasta (pegvisomanta) potrebno je kontrolirati samo IGF-1 [3].

Magnetsku rezonanciju selarne regije potrebno je ponoviti nakon tri mjeseca [2,3]. Ako na nalazu MR-a nema rezidue adenoma, daljnje radiološko praćenje nije potrebno sve dok biokemijski pokazatelji (HR, IGF-1) upućuju na remisiju bolesti [19]. U slučaju medikamentoznog liječenja, a ako je postignuta biokemijska remisija bolesti, MR je potrebno učiniti nakon godinu dana, a kasnije kontrole ovise o kliničkoj procjeni. Ako medikamentoznim liječenjem nije postignuta remisija bolesti, kontrolni MR potrebno je učiniti nakon šest mjeseci, a zatim jedanput godišnje. Ako je kod bolesnika provedena radioterapija, MR treba učiniti nakon šest mjeseci, a zatim jednom godišnje [3].

Nakon tri mjeseca od operativnog zahvata potrebno je ispitati i funkciju ostalih hormona prednjeg režnja hipofize (kortizol u Synacthen testu, FT4 i TSH, uk. testosteron kod muškaraca, kod žena generativne dobi u slučaju redovitih ciklusa nije potrebno ništa određivati, a u suprotnom E2, LH, FSH) [2,3]. Ako je kod bolesnika provedena radioterapija, potrebno je dugotrajno praćenje funkcije prednjeg režnja hipofize.

Ako bolesnik koristi CPAP radi poremećaja spavanja (OSA), preporučuje se da postoperativno nastavi koristiti uređaj [2]. Posljedice su akromegalije šećerna bolest, hipertenzija, kardiomiopatija, poremećaji spavanja, osteoartritis i povećan rizik od razvoja drugih neoplazmi. Stoga je u praćenju tih bolesnika nužno i praćenje komorbiditeta.

Literatura

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 1990; 322:966-977.
2. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly - 2011 update: executive summary. *Endocr Pract*. 2011; 17(4):636-46.
3. Kastelan D, Dusek T, Vizner B i sur. Smjernice hrvatskog endokrinološkog društva za dijagnostiku i liječenje akromegalije. *Lijec Vjesn*. 2012; 134(3-4):65-8.
4. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8):3537-42.
5. Cook DM, Biller BM, Vance ML i sur. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10):4508-14.
6. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M i sur. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2074-80.
7. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*. 2011; 57(4):555-9.
8. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71(2):166-70.
9. Yde H. The immunoreactive growth hormone in serum from patients with various types of diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1970; 64:339-46.
10. Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63:651-5.
11. Grecu EO, Walter RM, Gold EM. Paradoxical release of growth hormone during oral glucose tolerance test in patients with abnormal glucose tolerance. *Metabolism*. 1983; 32:134-7.
12. Hunter WM, Clarke BF, Duncan LJP. Plasma growth hormone after an overnight fast and following glucose loading in healthy and diabetic subjects. *Metabolism*. 1966; 15:596-607.
13. Sonken PH, Soeldner JS, Gleason RE, Boden G. Abnormal serum growth hormone responses in genetically potential-diabetic male patients with normal oral glucose tolerance: evidence for an insulinlike action of growth hormone *in vivo*. *Diabetologia*. 1973; 9:426-37.
14. Boden G, Soeldner JS, Gleason RE, Marble A. Elevated serum human growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tolbutamide and glucose. *J Clin Invest*. 1968; 47:729-39.
15. Hattori N, Shimatsu A, Kato Y, i sur. Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70:771-6.

16. Kayath MJ, Russo EM, Dib SA, Vieira JG. Do impaired glucose tolerance and diabetes mellitus interfere with the interpretation of the growth hormone response to the oral glucose tolerance test? *Braz J Med Biol Res.* 1992; 25:449-55.
17. Dobri GA, Faiman C, Kennedy L, Hatipoglu BA, Weil RJ i Hamrahian AH. Is the GH Nadir Value During OGTT Reliable in Diagnosing Acromegaly in Patients with Altered Glucose Metabolism? *Endo Society Meeting*; 2013.
18. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ i sur. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6480-9.
19. Zirkzee EJ, Corssmit EP, Biermasz NR i sur. Pituitary magnetic resonance imaging is not required in the postoperative follow-up of acromegalic patients with long-term biochemical cure after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4320-4.

Summary

The Diagnostic Approach to Patients with Acromegaly

Acromegaly occurs as a result of excessive secretion of growth hormone. For the biochemical confirmation of diagnosis, measurement of serum IGF-I and glucose-suppressed GH levels is recommended). In order to reduce the differences in findings between laboratories it is necessary to use the assays that correspond to the reference standards of the World Health Organization : WHO IS 98/574 for GH and WHO IS 02 / 254 for IGF-1. Criteria for remission of acromegaly are normal IGF-1, GH in a random sample of less than 1.0 mg / L and GH in the OGTT less than 0.4 mg / L. For about 30 % of patients after surgery with discordant lab results repeated testing in another 3 month is recommended. If discordant lab results persisted, decisions should be made on the basis of the presence or absence of clinical symptoms.

Keywords: acromegaly; growth hormone; IGF-1; diagnosis; OGTT; assays

RADIOLOŠKE ZNAČAJKE BOLESNIKA S AKROMEGALIJOM

Hrvoje Ivan Pećina*

Sažetak

Somatotropni adenom hipofize najčešći je uzrok akromegalije. U više od 80% slučajeva radi se o makroadenomima (tumori veći od 10 mm). Kad se radi o selarnoj regiji, mnogo rjeđi uzroci akromegalije mogu biti ektopični somatotropni adenom, karcinom somatotropnih stanica i hipotalamički tumor (gangliocitom).

Najbolja metoda snimanja za otkrivanje uzroka akromegalije jest magnetska rezonancija (MR) selarne regije. Zbog svoje superiorne kontrastne rezolucije i s mogućnošću multiplanarnog prikaza, MR selarne regije učinjena po određenom protokolu metoda je izbora u prikazu i lokalizaciji adenoma većih od 2 mm, uz mogućnost procjene njegova odnosa s okolnim anatomskim strukturama. U slučaju kontraindikacije za pretragu MR-a, metoda izbora jest multidetektor kompjutorizirana tomografija (MDCT).

Artropatija velikih zglobova najčešći je i najteži uzrok morbiditeta u bolesnika s akromegalijom. Konvencionalne radiografske snimke u kliničkoj se praksi primjenjuju u prikazu patoloških promjena koje zahvaćaju muskuloskeletni sustav, osobito velikih zglobova (u 70% bolesnika) i aksijalnog skeleta (u 50% bolesnika). Ultrazvuk i MR muskuloskeletnog sustava radiološke su metode koje se mogu koristiti za bolji prikaz patoloških promjena hrskavice, vezivnog tkiva i mekih česti u bolesnika s akromegalijom.

U manje od 1% bolesnika uzrok su akromegalije neuroendokrini tumori drugih anatomskih lokalizacija (pluća, gušterača, gastrointestinalni trakt i nadbubrežne žlijezde) koji luče GHRH i hormon rasta. U tim slučajevima radiološke su metode izbora multidetektor kompjutorizirana tomografija (MDCT) ili MR toraksa i abdomena. Scintigrafija cijelog tijela analogom somatostatina (*octreoscan*) može se izvoditi u slučaju nejasnih nalaza MDCT-a ili MR-a, u funkcionalnoj procjeni neuroendokrinog tumora ili pri procjeni multifokalne ektopične sekrecije GHRH-a.

U dijagnostici uzroka akromegalije, nakon prikaza neuroradioloških pretraga, na konvencionalnim RTG snimkama prikazuju se karakteristične

* Dr. sc. Hrvoje Ivan Pećina, dr. med., specijalist radiolog, supspecijalist neuroradiolog, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb, e-pošta: hipecina@gmail.com

patološke promjene na skeletu neurokranija i viscerokranija, te potom na ekstremitetima i trupu u bolesnika s akromegalijom.

Ključne riječi: akromagalija; somatotropni adenom; selarna regija; neuroendokrini tumor; MR; MDCT; *octreoscan*; ultrazvuk

Radiološke metode koje se danas koriste u dijagnostici uzroka akromegalije, prikazu promjena na zahvaćenim organskim sustavima kao i praćenju učinaka provedene terapije jesu konvencionalne RTG snimke, ultrazvuk, magnetska rezonancija (MR) i multidetektor kompjutorizirana tomografija (MDCT). Od metoda iz domene nuklearne medicine valja spomenuti *octreoscan*.

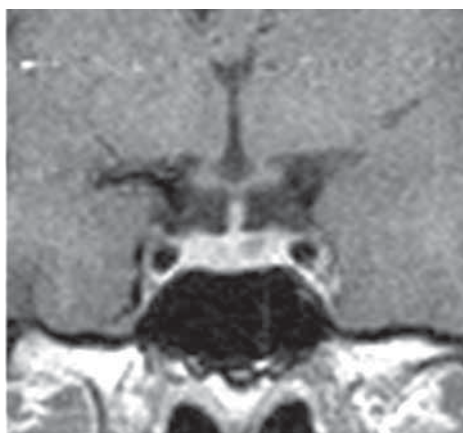
Ciljana radiološka obrada slijedi nakon temeljite kliničko-laboratorijske obrade bolesnika kod kojeg se ustanovila endogena hiperprodukcija hormona rasta i povišene vrijednosti IGF-1.

Daleko najčešći uzrok akromegalije jest somatotropni adenom adenohipofize koji prekomjerno luči hormon rasta. U više od 80% slučajeva radi se o makroadenom (tumor veći od 10 mm), dok se u manjem broju slučajeva radi o mikroadenomu (tumor veličine do 10 mm). Izuzetno rijetko može se raditi o karcinomu somatotropnih stanica. Glavna radiološka metoda u dijagnostici uzroka akromegalije jest magnetska rezonancija (MR).

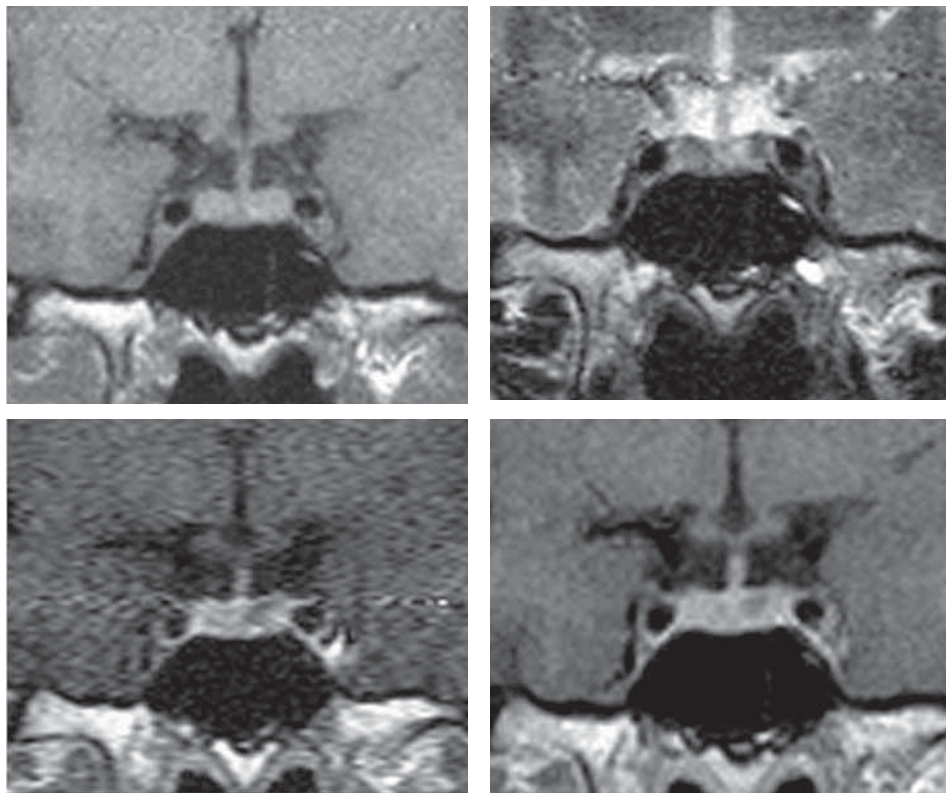
Zbog svoje superiorne kontrastne rezolucije i multiplanarnog prikaza mekotivnih struktura, MR selarne i paraselarne regije danas je „zlatni standard“ u dijagnostici tumora selarne regije [1-3]. Također je neizostavna metoda pri pra-



Slika 1. MR makroadenoma hipofize na postkontrastnoj koronarnoj T1 mjerenoj snimci



Slika 2. MR mikroadenoma hipofize na postkontrastnoj koronarnoj T1 mjerenoj snimci

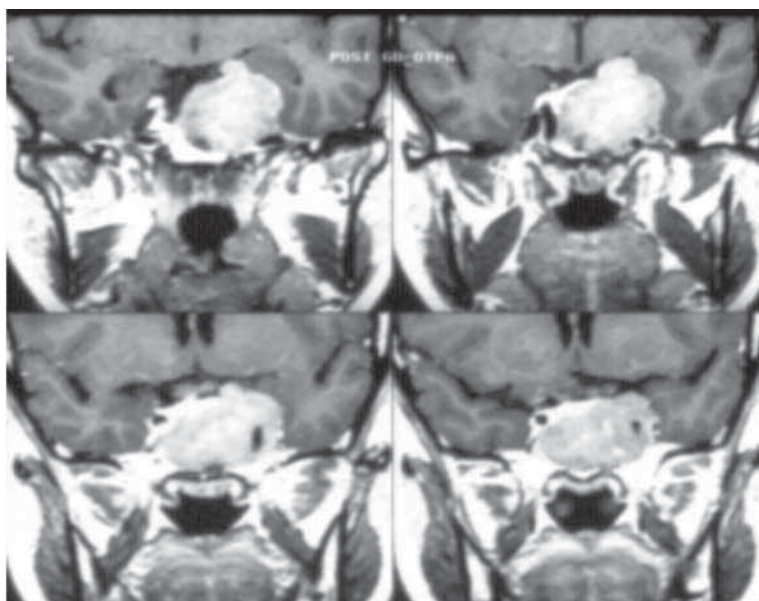
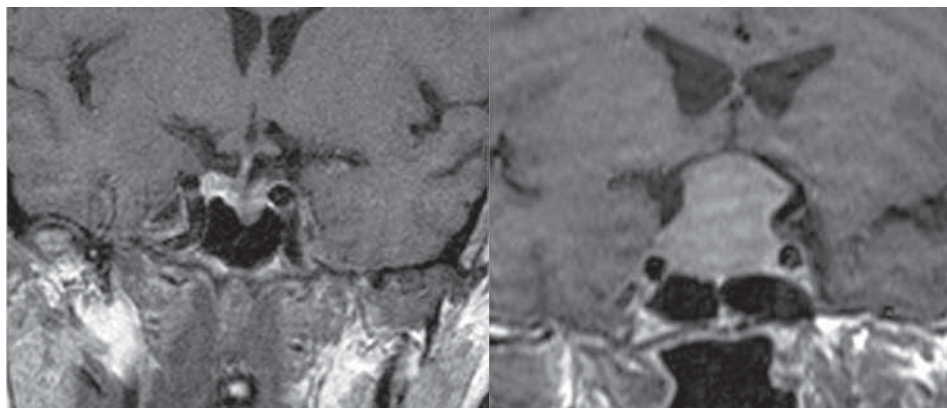


Slika 3. Prikaz sekvenci koje su dio protokola MR pretrage selarne regije u dijagnostici tumora hipofize

ćenju učinka provedene terapije (slika 1 i 2). U slučaju kontraindikacija metoda izbora jest multidetektor kompjutorizirana tomografija (MDCT). Nedostatak je MDCT-a izloženost ionizirajućem zračenju, a prednost je bolji prikaz koštanih struktura, odnosno kortikalne kosti [4-6].

Da bi osjetljivost MR pretrage za dijagnostiku adenoma bila što viša, potrebno se držati strogo određenog protokola: T1 mjerene snimke u sagitalnoj i koronarnoj ravnini, T2 mjerene snimke u koronarnoj ravnini, dinamske snimke, postkontrastne T1 mjerene snimke u sagitalnoj i koronarnoj ravnini. Standardna debljina sloja iznosi 2 – 3 mm (slika 3).

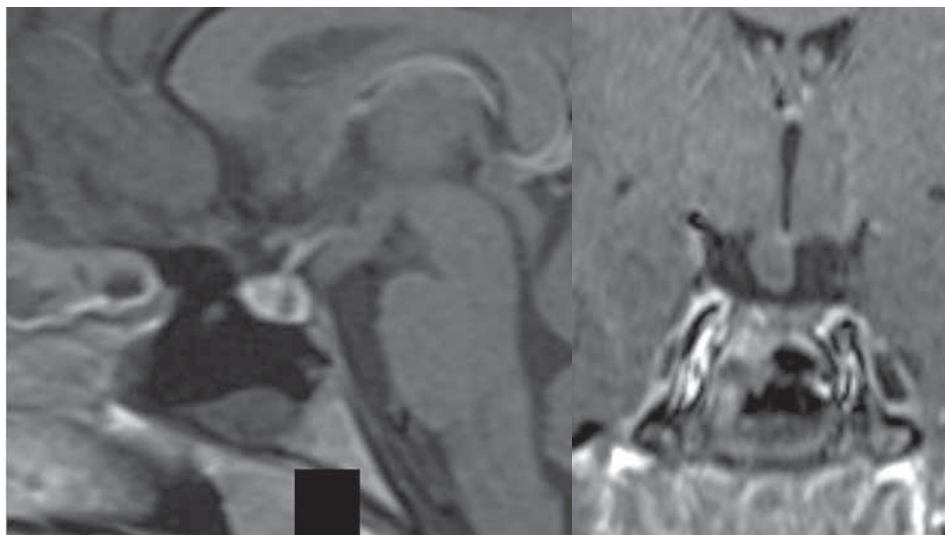
Pri analizi MR snimki neuroradiolog mora procijeniti vrstu ekspanzivnog procesa, utvrditi odnos tumora i okolnih anatomskih struktura (slika 4), što je bitno za određivanje terapijskih koraka, te kod kontrolnih MR snimanja odrediti učinak provedene terapije (procjena rezidue ili recidiva tumora).



Slika 4. Prikaz ekstraselarnog širenja adenoma hipofize na okolne anatomske strukture

Ektopični tumori hipofize u rijetkim slučajevima mogu biti uzrok akromegalije, odnosno ektopičnog lučenja hormona rasta.

Rijetki uzrok akromegalije također može biti i tumor hipotalamusa (slika 5) koji prekomjerno luči GHRH uz posljedičnu hiperplaziju adenohipofize i povišenim vrijednostima hormona rasta. Najčešće se radi o gangliocitomu hipotalamusa.



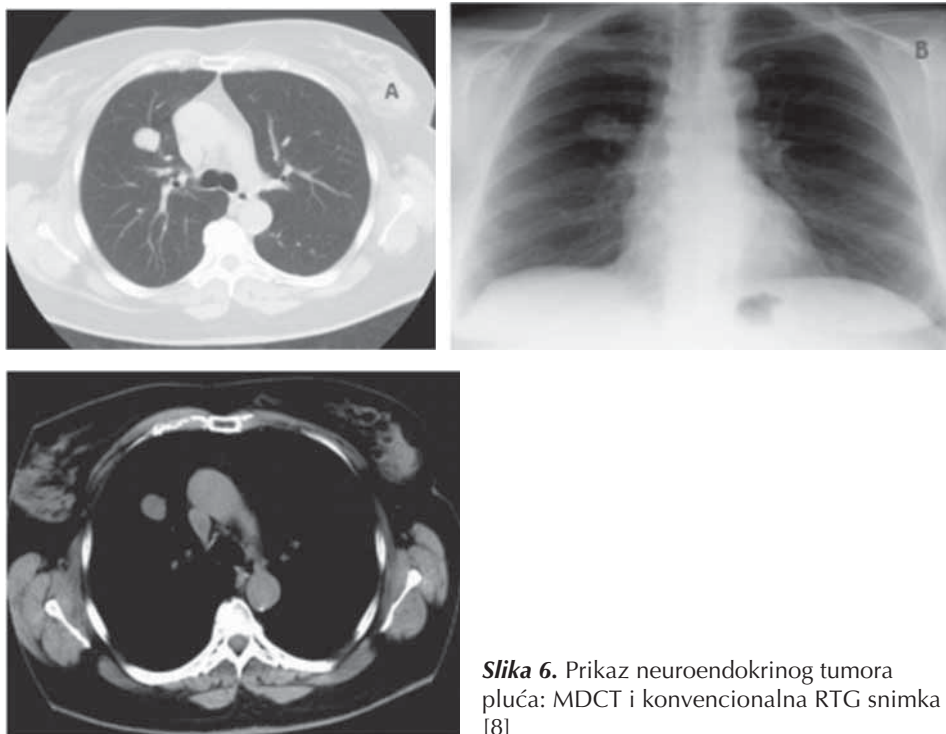
Slika 5. MR prikaz tumora hipotalamusa na sagitalnoj i koronarnoj postkontrastnoj T1 mjerenoj snimci

U manje od 1% slučajeva uzrok je akromegalije ektopično lučenje GHRH i hormona rasta neuroendokrinih tumora drugih anatomskih lokalizacija [10,7-10]. Najčešće se radi o neuroendokrinim tumorima pluća, gušterače, gastrointestinalnog trakta i nadbubrežne žlijezde (slika 6, 7, 8 i 9).

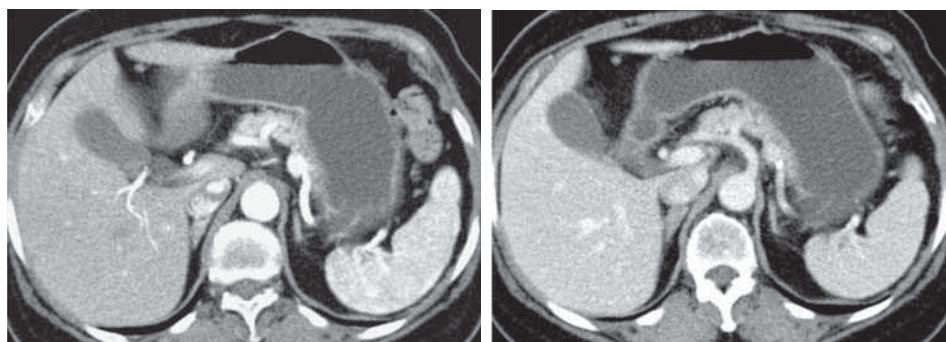
U slučaju jasne biokemijske dijagnoze akromegalije, a izostanka MR prikaza tumora hipofize, te u slučaju MR prikaza difuznog uvećanja hipofizne žlijezde ili postoperativnog patohistološkog nalaza hiperplazije, a ne tumora hipofize, treba posumnjati da je uzrok akromegalije ektopično lučenje GHRH-a. Tada su metode izbora MDCT i MR toraksa i abdomena radi utvrđivanja anatomske lokalizacije neuroendokrinog tumora. U slučaju dvosmislenog nalaza MDCT-a ili MR-a, kao i radi funkcionalnog prikaza neuroendokrinog tumora u obzir dolazi scintigrafija cijelog tijela analogom somatostatina označenim In-111 (*octreoscan*). *Octreoscan* je metoda koja se primjenjuje i pri utvrđivanju multifokalnog uzroka ektopičnog lučenja GHRH-a kao i pri evaluaciji udaljenih metastaza neuroendokrinog tumora [7].

Octreoscan se temelji na principu vezanja octreotida za somatostatinske receptore neuroendokrinog tumora, no činjenica da se veže i za uredno endokrino tkivo snižava specifičnost te metode. Stoga su MDCT, MR i *octreoscan* često komplementarne radiološke i nuklearno-medicinske tehnike pri određivanju lokalizacije tu-

mora, procjeni funkcionalnog stanja i proširenosti tumorskog procesa kao i pri određivanju terapijskog pristupa i praćenju bolesnika nakon provedene terapije.



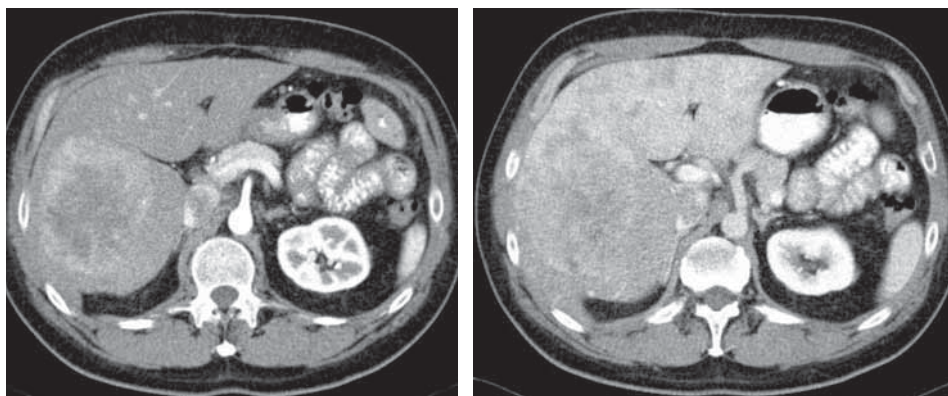
Najčešća su klinička manifestacija akromegalije patološke promjene na muskuloskeletnom sustavu, i to prije svega na velikim zglobovima, koji pokazuju



Slika 7. MDCT – neuroendokrini tumor gušterače – arterijska faza i portalno-venska faza



Slika 8. MR – neuroendokrini tumor nadbubrežne žlijezde [10]



Slika 9. MDCT – neuroendokrini tumor jetre – arterijska i portalno-venska faza

patološke promjene u 70% bolesnika s akromegalijom. Promjene na zglobovima najčešći su i najteži uzrok morbiditeta u bolesnika s akromegalijom [1-13]. Konvencionalne RTG snimke, zbog razvoja tehnika snimanja, danas se ne koriste u dijagnostici uzroka akromegalije već se u kliničkoj praksi koriste za prikaz i evaluaciju širokog spektra patoloških promjena muskuloskeletnog sustava [14]. Radiološke promjene muskuloskeletnog sustava u bolesnika s akromegalijom usko su povezane s promjenom fizičkog izgleda bolesnika, što je često prvi znak kliničaru da posumnja na akromegaliju.

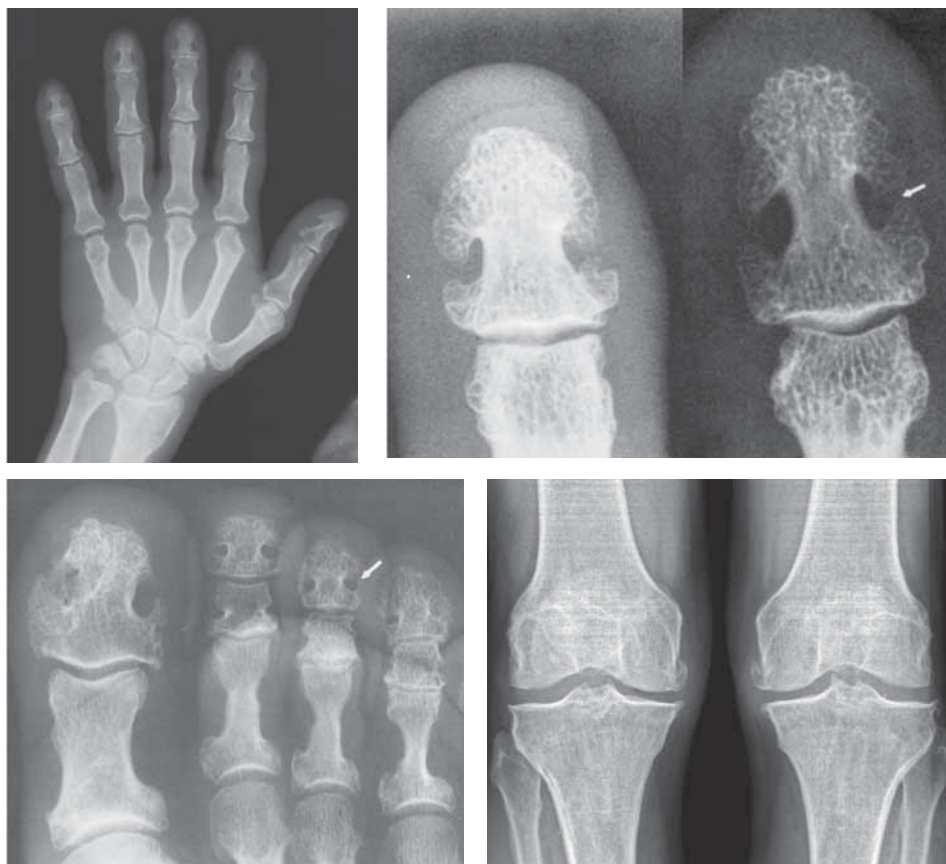
Od radioloških promjena kostiju neurokranija i viscerokranija [14] treba spomenuti zadebljanje kostiju kalvarije, uvećanu sela, prominiranje okcipitalne protuberancije, uvećan frontalni sinus te uvećanu mandibulu s prominiranjem i prognatizmom (slika 10).



Slika 10. Profilni kraniogram u bolesnika s akromegalijom

Radiološke promjene na RTG snimkama kostiju i zglobova šake jesu prošireni metakarpofalangealni zglobovi, zadebljanje mekih česti, ciste karpalnih kostiju, prošireni ungvikularni nastavci distalnih falanga (*spade-like*) uz formiranje pseudoforamina te uvećanja baza distalnih falanga [16,17]. Iste promjene uočavaju se i na distalnim falangama prstiju stopala (slika 11).

Kao što je već spomenuto, artropatija velikih zglobova često se uočava kao dio kliničke slike akromegalije, a karakterizira je zadebljanje zglobne hrskavice i periartikularnog fibroznog tkiva uz osteofitozu. Stoga se na RTG snimkama velikih zglobova uočavaju prošireni zglobni prostori s periartikularnim osteofitima (slika 11). U uznapredovalom stadiju bolesti hrskavica degenerira i sužava se zglobni prostor, što može predstavljati diferencijalno-dijagnostički problem u odnosu na osteoartritis degenerativne etiologije. U tom slučaju od pomoći može biti distribucija radioloških promjena. U bolesnika s akromegalijom promjene se često uočavaju na ramenu, laktu i metakarpofalangealnim zglobovima, što su neuobičajene lokalizacije kod osteoartritisa degenerativne etiologije. U oko 50% bolesnika uočava se artropatija aksijalnog skeleta, i to najčešće na lumbalnoj kralježnici [18,19]. Radiološke promjene koje se uočavaju jesu prošireni intervertebralni prostori, uvećani trupovi kralježaka i formiranje osteofita. Izraženija je konkavnost posteriorne konture trupova slabinskih kralježaka, što je posljedica pojačane resorpcije kosti,

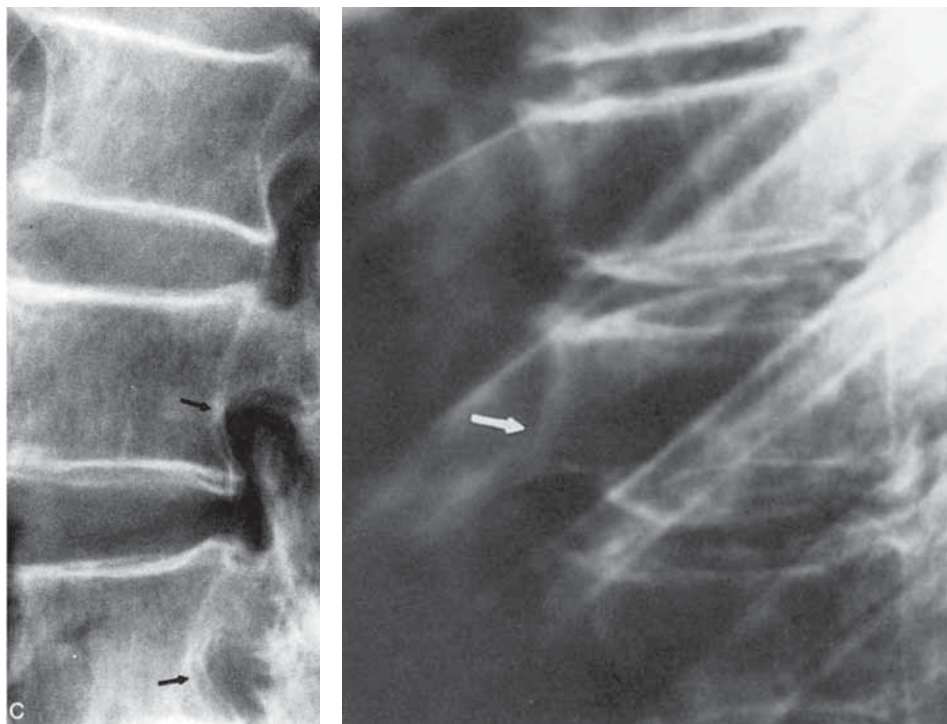


Slika 11. RTG snimke šake i distalnog dijela stopala te koljena u bolesnika s akromegalijom [14]

dok se na torakalnom dijelu kralježnice uočava povećan anteroposteriorni promjer trupova kralježaka, što je posljedica stvaranja koštane mase na ventralnim dijelovima trupova kralježaka (slika 12).

Jedna od karakterističnih radioloških promjena kod akromegalije jest tzv. *thickened heel pad sign*, odnosno zadebljanje petnog jastučića (slika 13). Smatra se da je debljina jastučića u muškaraca veća od 23, a u žena veća od 21,5 mm karakteristična za akromegaliju. Također se na RTG snimkama kalkaneusa uočavaju entezopatije hvatišta plantarne aponeuroze i Ahilove tetive (slika 13).

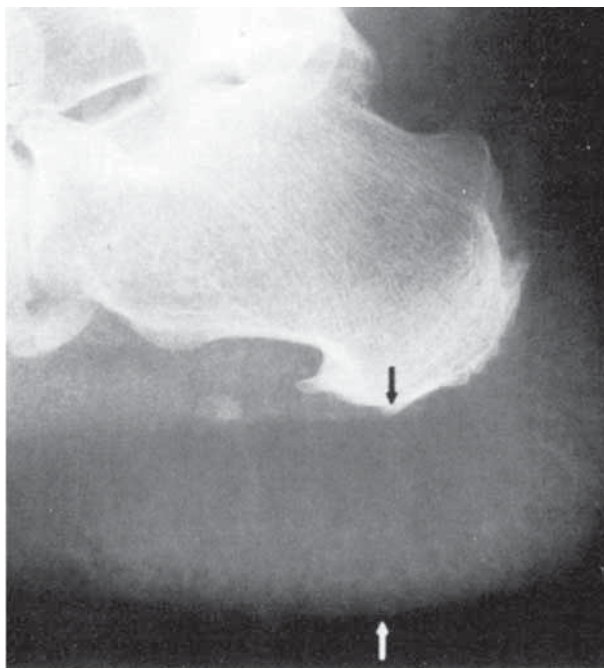
U literaturi su kontradiktorna mišljenja o smanjenoj mineralnoj gustoći kosti u akromegaliji, no smatra se da smanjenje mineralne gustoće kosti zahvaća trabekularnu kost (kralješci), dok se povećava mineralna gustoća kortikalne kosti kao posljedica hormonalnog disbalansa.



Slika 12. Profilne RTG snimke lumbalne i torakalne kralježnice u bolesnika s akromegalijom [14]

Radiološke metode koje se mogu primjenjivati radi bolje evaluacije promjena na hrskavičnog i vezivnog tkiva te mekih česti muskuloskeletnog sustava u akromegaliji jesu ultrazvuk i magnetska rezonancija. Sindrom karpalnog kanala također je jedna od čestih pojava u akromegaliji te je često obostran. MR je metoda izbora u prikazu edematoznih promjena nervusa medianusa u području karpalnog kanala [20].

Od ostalih važnijih patoloških promjena organskih sustava koji su zahvaćeni u bolesnika s akromegalijom te koje se uočavaju radiološkim metodama treba spomenuti promjene na toraksu u smislu uvećanja prednjih okrajaka rebara i medijalnog dijela ključne kosti te prominiranje kostohondralnih spojeva (*acromegalic rosary*) [21]. Na RTG snimci zdjelice uočava se uvećanje simfize uz izražene entezopatije. Na dugim kostima karakteristično je suženje dijafize. Uočavaju se i *visceromegalia* i *macroglossia*.



Slika 13.
RTG snimka kalkaneusa –
thickened heel pad sign [14].

Literatura

1. Maya MM, Presman BD. Pituitary Imaging. In: Melmed S (ed.) The Pituitary. 3rd Ed., Elsevier, Amsterdam, 2011.
2. Osborn GA. Diagnostic Imaging Brain. AMIRSYS, Salt Lake City, 2005.
3. Bešenski N, Janković S, Buèa A. Klinička neuroradiologija mozga. Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
4. Hat J, Pećina HI. Neuroradiološka dijagnostika prolaktinoma. U: Gnjidić Ž (urednik) Prolaktinomi – medikamentozno ili kirurško liječenje. Naklada HAZU, Zagreb, 2010., str. 107-130.
5. Hat J, Pećina HI. Radiološka dijagnostika tumora lubanjske baze. U: Gnjidić Ž. i sur. Tumori lubanjske osnovice – sadašnjost i budućnost. Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
6. Pećina HI, Hat J. Radiološka dijagnostika kortikotropinoma hipofize. U: Gnjidić Ž i Kaštelan D. Cushingov sindrom, Medicinska naklada, Zagreb 2013.
7. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestation and Diagnosis of Acromegaly. Int J Endocrin., 2012., doi: 10.1155/2012/540398.
8. Vidal Trueba H., Andres A., Quintana D. et al. Carcinoid tumors of the thorax: everything the radiologist needs to know. ECR 2013., doi: 10.1594/ecr2013/C-0773.
9. Štern-Padovan R. Radiologija nadbubrežnih žlijezda. U: Gnjidić Ž i Kaštelan D. Cushingov sindrom, Medicinska naklada, Zagreb 2013., str. 99-106.

10. Castilho LN, Simoes FA, Santos AM et al. Pheochromocytoma: a long-term follow-up of 24 patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382009000100005>
11. Boswell SB, Patel DB, White EA et al. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. Clin Imaging doi:10.1016/j.clinimag. 2014.02.014. (Epub ahead of print)
12. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A. et al. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. Arthritis Rheum 1988; 31(8):1022-1027.
13. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N. et al. High prevalence of arthropathy according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long term cure of acromegaly: A case-control study. Eur J Endocrinol 160; (3):357-365, 2009.
14. Resnick D. Bone and Joint Disorders, Vol. 3, 4th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 2002.
15. Kunzler A, Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. J Craniomaxillofac Surg 1991; 19(8):332-340.
16. Tarhan F, Koc G, Erdogan NK, Oruk G. Hand measurements in follow-up of acromegaly. JBR-BTR 2013; 96(5):311-313.
17. Hordon LD. Rheumatic and bone disorders associated with acromegaly. UpToDate 2003.
18. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: A cross-sectional study in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20(10):1837-1844.
19. Mazziotti G, Bianchi S, Bonadonna S. et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(12):4649-4655.
20. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. Ann Inter Med 2000; 133(3):197-201.
21. Ibbertson HK, Manning PJ, HoldawayIM et al. The acromegalic rosary. Lancet 1991; 337(8734):154-156.

Summary

Radiological Findings in Patients with Acromegaly

Somatotroph adenoma of the pituitary gland is the most frequent cause of acromegaly. Over 80% of somatotroph adenomas are macroadenomas at diagnosis (tumors larger than 10 mm). Much rarer causes of acromegaly, concerning sellar region are ectopic somatotroph adenoma, somatotrophic cell carcinoma and hypothalamic tumors (gangliocytoma).

The best imaging method to detect the cause of acromegaly is magnetic resonance imaging (MRI) of the sellar region. Due to its superior contrast resolution and multiplanar capability MRI with dedicated protocol is the method of choice in visualizing and locating, in relation to surrounding structures, adenomas larger than 2 mm in diameter. In case of any contraindication for MRI to be performed, the imaging method of choice is multidetector computed tomography (MDCT). Arthropathy is the most frequent and severe cause of morbidity and disability in acromegaly. Plain radiographs are used to show pathological changes which affect musculoskeletal system, especially large joints (70% of patients) and axial skeleton (50% of patients). Ultrasound and MRI are radiological methods that can be used for better evaluation of cartilaginous, fibrous and soft tissues changes of the musculoskeletal system.

In less than 1% of patients the cause of acromegaly is neuroendocrine tumor of extrasellar localisation (lung, pancreas, gastrointestinal tract and adrenal glands) that produce GHRH or GH. In such cases radiological methods of choice are multidetector computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) of thorax and abdomen. Whole body somatostatin receptor scintigraphy (octreoscan) can be performed in equivocal MDCT or MRI findings, to assess neuroendocrine tumor functionally or to detect multifocal ectopic secretion of GHRH.

Keywords: acromegaly; somatotroph adenoma; sellar region; neuroendocrine tumor; MRI; MDCT; octreoscan; ultrasound

METABOLIČKI UČINCI AKROMEHALIJE

Ivana Pavlič-Renar*

Sažetak

Temeljna karakteristika akromegalije jest povećanje hormona rasta (HR) i posljedično povećanje inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF1, od engl. *insulin like growth factor*). Djelovanje HR-a na neke ključne aspekte metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina suprotno je inzulinu. Nasuprot tome, IGF-1 je u metaboličkom smislu uglavnom sinergističan inzulinu, a i djeluje preko istih receptora. Fiziološki postoji fina ravnoteža ta tri hormona, što je u akromegaliji narušeno. Metabolički učinci osovine HR-IGF1 nisu potpuno jasni zbog složenosti sustava i preklapanja signalnih putova. Karakteristično se u akromegaliji povećava rezistencija na inzulin, što može rezultirati šećernom bolešću u osoba koje imaju i druge rizične čimbenike. Iako postoje izvješća o mogućem većem riziku ateroskleroze u akromegaliji, izgleda da je za kardiovaskularni pobol više odgovorna koncentrična miokardiopatija nego ateroskleroza. Suptilne razlike u odnosu na metabolički profil liječenja somatostatinskim analogima i antagonistom receptora HR-a postoje, no njihova klinička relevantnost ne izgleda značajna.

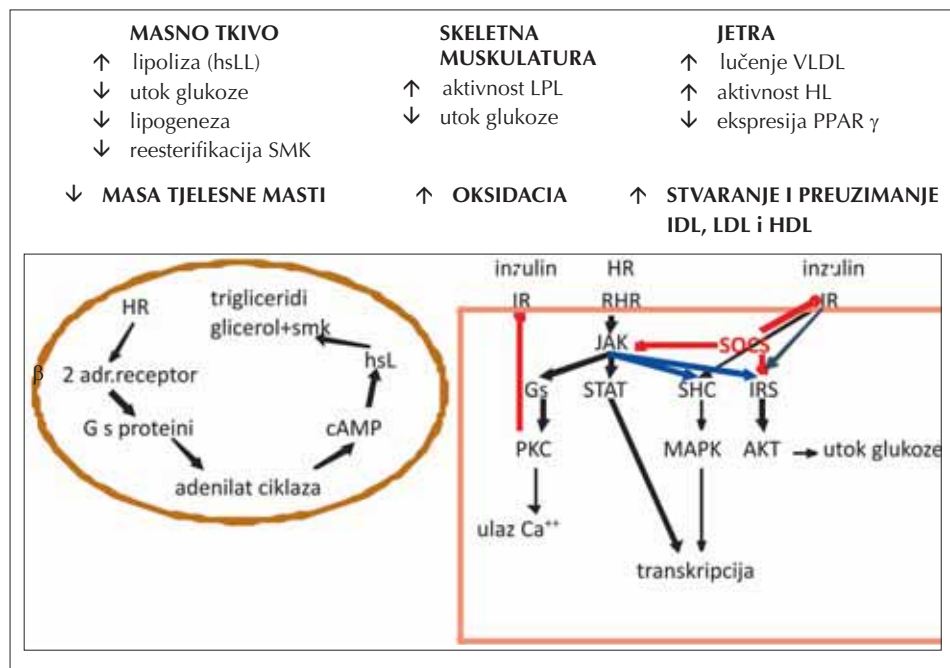
Ključne riječi: akromegalija; osovina HR-IGF1; metabolizam

Temeljna karakteristika akromegalije jest povećanje hormona rasta (HR) i, posljedično, povećanje inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF1, od engl. *insulin like growth factor*). Hormon rasta i inzulin najjači su anabolici. Međutim, njihovo djelovanje na neke ključne aspekte metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina upravo je suprotno. Nasuprot tome, IGF-1 u metaboličkom smislu uglavnom je sinergističan inzulinu. Fiziološki postoji fina ravnoteža između ta tri hormona [1,2]. U akromegaliji je ona narušena, a različita liječenja mogu imati različite metaboličke posljedice. U ovom kratkom pregledu prikazat će se skica mehanizma djelovanja HR i IGF1 na metabolizam te metaboličke posljedice akromegalije i njezina liječenja.

HR je citokinski peptid. Djeluje preko receptora koji su povezani s unutarstaničnim protein tirozin kinazama: Janus kinazom i kinazama iz Src skupine [3].

* Prof. dr. sc. Ivana Pavlič-Renar, dr. med., specijalist interne medicine, endokrinolog, Zavod za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, e-pošta: ipavlic@mef.hr

Time se aktiviraju signalni putovi što kontroliraju rast represijom ili aktivacijom transkripcije određenih gena. Glavni genski cilj HR-a jest produkcija IGF1 u jetri. Supresori signaliziranja citokina (SOCS, od engl. *suppressors of cytokine signalling*) moderiraju prijenos signala mnogih citokina i čimbenika rasta mehanizmom povrtne sprege. Na slici 1 je gruba skica prijenosa signala (po ref. 1). Naznačena je interakcija signalnih putova HR-a i inzulina (plave strelice i crvena PKC-IR) s inzulinskim te interferencija supresora signala citokina (SOCS) s inzulinskim i signalima HR-a (crvene linije od SOCS-a).



Slika 1. Metabolički učinci hormona rasta (HR) na masno tkivo, skeletnu muskulaturu i jetra s prikazom osnovnih signalnih putova. Učinak na masne stanice vjerojatno je moderiran β 3 adrenergičkim receptorima. Učinak na muskulaturu i jetra ostvaruje se preko receptora HR-a koji se vežu na Janus kinazu (JAK-STAT signalni put). Signal HR-a u interakciji je s inzulinskim (plave strelice i crvena PKC-IR), a supresor signala citokina (SOCS) interferira s inzulinskim i signalom HR-a.

AKT = protein kinaza B, cAMP = ciklički AMP, Gs = stimulirajući G protein, HL = jetrena lipaza, hSL = hormon-senzitivna lipaza, IR = inzulinski receptor, IRS = inzulinski receptor substrat, JAK = Janus kinaza, MAPK = mitogenom aktivirana protein kinaza, PKC = protein kinaza C, RHR = receptor hormona rasta, SHC = Src homology 2-plekstrin homology, smk = slobodne masne kiseline, SOCS = supresor signala citokina, STAT = *signal transducer and activator of transcription*. (prilagođeno prema ref. 1)

Metabolički učinci HR-a u masnom tkivu vjerojatno su posredovani beta adrenergičkim receptorima, a krajnji je učinak lipoliza i povećano otpuštanje slobodnih masnih kiselina, što uzrokuje rezistenciju na inzulin. HR potiče lipolizu uglavnom u visceralnom masnom tkivu aktivacijom hormon senzitivne lipaze, a njegov učinak na lipoproteinsku lipazu mali je ili nikakav. Smanjuje utok glukoze u masno tkivo, reesterifikaciju masnih kiselina i lipogenezu. Djeluje i na diferencijaciju adipocita putem STAT-a / peroksim proliferatorom aktivirani receptor gama (PPARgama). Utjecaj HR-a na adipokine kontroverzan je: za supresiju leptina ima dosta uvjerljivih pokazatelja iz ispitivanja eksperimentalnih životinja i zapažanja u ljudi, slično je dokumentirana i smanjena aktivnost rezistina, dok su rezultati ispitivanja na razinu adiponektina u različitim eksperimentalnih glodavaca različiti, a ona u ljudi daju kontroverzne rezultate [2].

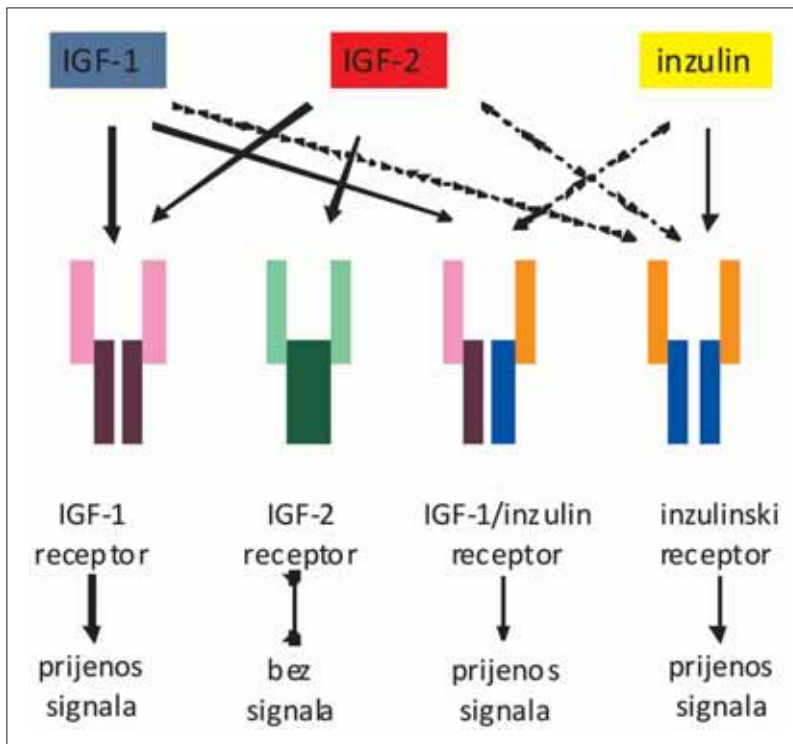
U skeletnoj muskulaturi HR povećava ulaz triglicerida povećavajući ekspresiju lipoproteinske lipaze. Nejasno je koliko je tu važan njegov neposredan utjecaj, a koliko interferencija prijenosa inzulinskih signala. Nema dovoljno podataka koji bi potvrdili kliničku važnost u eksperimentima uočenog učinka HR-a na proliferaciju i/ili ekstenziju mišićnih vlakana, dokazana je tek stimulacija prijelaza vlakana tipa II u tip I. Ti su učinci zanimljivi zbog mogućeg potencijala u liječenju bolesti koje uzrokuju gubitak muskulature.

U jetrima HR stimulira preuzimanje triglicerida inducirajući ekspresiju lipoproteinske/ hepatičke lipaze. Potiče lipolizu, smanjuje lipogenezu. Antagonizam inzulinu, ali i utjecaj HR-a na produkciju IGF1 koji ima inzulinu slično djelovanje, komplicira tumačenje mehanizama tih učinaka.

Ukupni učinak hormona rasta na metabolizam proteina jest stimulacija sinteze i represija razgradnje. Ni ovdje nije jasno jesu li ti učinci zapravo posljedica IGF1. Kako HR potiče promet slobodnih masnih kiselina potičući lipolozu, to daje dovoljno supstrata za glukoneogenezu (ketone, acetil koenzim A) i umanjuje potrebu za aminokiselinama kao supstratom „štedeci“ proteine. Učinak HR-a na metabolizam proteina razmjerno je slab u postprandijalnom i postapsorptivnom stanju, a naglašen u stresu i gladovanju. Manjak hormona rasta povećava gubitak proteina za oko 50% u gladovanju. Odrasli su s manjkom hormona rasta debeli, ali reducirane mršave tjelesne mase, dok je za akromegaliju karakteristična povećana mršava masa uz smanjenu masu masnog tkiva [4].

IGF1 je strukturno i učinkom sličan inzulinu. Tijekom 1960-ih opisivala se ne-supresibilna aktivnost slična inzulinu, za što se kasnije pokazalo da su peptidi koji strukturom, signalnim putovima i djelovanjem uvelike slični inzulinu: inzulinu slični čimbenici rasta 1 i 2 (IGF1 i IGF2) [5]. IGF2 u odraslom organizmu nema određenu funkciju. Poput inzulina, IGF1 djeluje preko tirozin-kinaza

receptora. Postoje i hibridni IGF1/inzulinski receptor. Sustav receptora za IGF 1, IGR2 i inzulin prikazan je na slici 2.

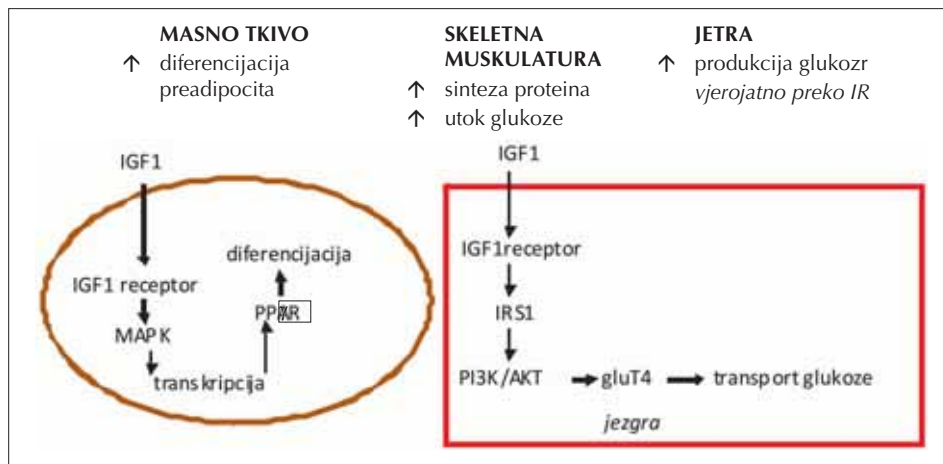


Slika 2. Vezivanje inzulina i IGF liganda na receptore: pune linije označavaju jako vezivanje, crtkane slabo

Metabolički učinak IGF1 na jetra jest, kao i inzulina, smanjena produkcija glukoze. U jetrima nema receptora za IGF1, on tamo djeluje preko inzulinskog receptora. Učinak na mišiće: povećano preuzimanje glukoze aktivacijom glukoznog transportera 4 i stimulacija sinteze proteina ostvaruju se preko IGF1 receptora. U masnom tkivu IGF1 stimulira ranu diferencijaciju preadipocita preko IGF1 receptora. Učinak IGF1 na zrele adipocite ostvaruje se preko inzulinskih receptora (slika 3).

Zanimljiv je rezultat danske populacijske studije koja je pokazala povezanost inzulinske rezistencije s niskonormalnim i visokonormalnim razinama IGF1, s tim da se povezanost s niskim razinama pokazala samo u žena [6].

Zajednička pojava šećerne bolesti u bolesnika s akromegalijom uočena je još 1920-ih [7]. Tablica 1 pokazuje izbor objavljenih serija sa 100 ili više praćenih pa-



Slika 3. Metabolički učinci IGF-1 na masno tkivo, skeletnu muskulaturu i jetra s prikazom osnovnih signalnih putova. IR = inzulinski receptor, MAPK = mitogenom aktivirana protein kinaza, PPAR γ = peroksim proliferatorom aktivirani receptor γ , IRS1: supstrat 1 inzulinskog receptora, PI3K/AKT = fosfoinozimid3kinaza/protein kinaza B, gluT4 = trasporter glukoze 4 (prilagođeno prema ref. 1)

cijenata [8-16]. u kojima je učestalost šećerne bolesti u bolesnika s akromegalijom 8,8 – 37,6%.

Tablica 1. Pojavnost šećerne bolesti u oboljelih od akromegalije

Ref.	Broj pacijenata	Prevalencija (%)
Canadian Med Assoc J 1962;87:1106-9	100	15,5
Clinical Endocrinology 1987;26:481-512	256	8,8
Acta Med Scandinavica 1988;223:327-35	166	27
Acta Medica Austriaca 2000;27:31	206	32
European J Endocrinol 2004;151:439-46	1219	37,6
European J Endocrinol 2007;157:399-409	418	25,3
European J Endocrinol 2011;164:877-84	519	22,3
J Korean Med 2012;27:177-83	184	37,5

U japanskoj seriji od 860 pacijenata praćenih u jednom centru u njih 9 je prva manifestacija bolesti bila ketoacidoza, bez antitijela karakterističnih za tip 1 dijabetesa [17]. Zanimljivo je zapažanje talijanskih autora da su metabolički poremećaji (inzulinska rezistencija, visceralni adipozitet i elementi metaboličkog

sindroma) naglašeniji u žena nego u muškaraca s akromegalijom, i to osobito postmenopauzalnih žena [18].

Treba oprezno interpretirati različita ispitivanja povezanosti inzulinske rezistencije i akromegalije. Naime, inzulinska rezistencija uglavnom se procjenjuje HOMA indeksom, koji je funkcija koncentracije inzulina i glikemije u plazmi natašte. HR bi mogao utjecati na proliferaciju beta stanica [19], što bi mogla biti kompenzacija povećanoj potrebi za inzulinom u akromegaličnim pacijenata, a ne nužno biljeg sklonosti metaboličkom poremećaju [20].

Različiti modaliteti liječenja različito utječu na metaboličke parametre u akromegaliji. Općenito, bilo koje liječenje koje smanji aktivnost HR-IGF1 osovine popravi inzulinsku rezistenciju i prateće metaboličke poremećaje. Međutim, uz analoge somatostatina bilježi se tendencija većoj glikemiji nego uz antagonist receptora HR [21,22]. Moguće je tumačenje za to inhibitorni utjecaj somatostatina na lučenje inzulina. Međutim, učinak dugotrajnog liječenja somatostatinskim analogima na metabolizam glukoze umjeren je i ne izgleda da bi mogao imati kliničku relevantnost [23].

Ključno je pitanje utječu li metaboličke promjene u akromegaliji na veći kardiovaskularni mortalitet tih bolesnika, koji se bilježi i uz uspješno liječenje [24], ili je to povećanje mortaliteta posljedica kardiomiopatije uzrokovane hormonom rasta i veće pojavnosti hipertenzije [25], koja je bar dijelom uzrokovana ekspanzijom tjelesne tekućine zbog pojačane aktivnosti epitelskih Na kanala (ENaC) [26]. Manje razine C-reaktivnog proteina (CRP), koji je mogući biljeg upalne komponente ateroskleroze, govore u prilog manjeg kardiovaskularnog rizika po tipu ateroskleroze [27]. Donekle su kontradiktorni rezultati ispitivanja razine *pro-brain* natriuretičkog peptida (proBNP) u akromegaliji [28]. Moguće je objašnjenje supresija sekrecije proBNP hormonom rasta. Model akromegalije u miša: transgenični miševi s pretjeranom ekspresijom hormona rasta [29] imaju inzulinsku rezistenciju, gigantizam i veći krvni tlak koji korelira s većom tjelesnom masom. Lumen arterija je održan, nema jačeg razvoja ateroskleroze. To je u skladu s kliničkim zapažanjima da se u dvije trećine ljudi s novodijagnosticiranom akromegalijom ili gigantizmom nađe koncentrična hipertrofija miokarda s dijasoličkom disfunkcijom. U kasnijim stadijima remeti se sistolička funkcija, mogu se razviti poremećaji ritma i zalistaka [30].

U zaključku, metabolički učinci osovine HR-IGF1, koja je u akromegaliji preaktivna, nisu potpuno jasni zbog složenosti sustava, preklapanja signalnih putova i dijelom sinergističkih (IGF1) dijelom antagonističkih (HR) aktivnosti u odnosu na inzulin. Karakteristično se u akromegaliji povećava rezistencija na inzulin, što može rezultirati šećernom bolešću u osoba koje imaju i druge rizične

čimbenike. Iako postoje izvješća o mogućem većem riziku ateroskleroze u akromegaliji, izgleda da je za kardiovaskularni pobol više odgovorna koncentrična miokardiopatija nego ateroskleroza. Suptilne razlike u odnosu na metabolički profil liječenja somatostatinskim analogima i antagonistom receptora HR postoje, no njihova klinička relevantnost ne izgleda značajna.

Literatura

1. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3:302-10.
2. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth_Horm IGF Res.* 2010; 20:1-7.
3. Herington AC, Lobie PE. Signal Transduction Mechanisms Underlying Growth Hormone Receptor Action. *The Open Endocrinology Journal.* 2012; 6(Suppl 1: M3) 13-21.
4. Moller N, Vendelbo MH, Kampmann U, Christensen B, Madsen M, Norrelund H, Jorgensen JO. Growth hormone and protein metabolism. *Clin Nutr.* 2009; 28:597-603.
5. Blumenthal S. From insulin and insulin-like activity to the insulin superfamily of growth-promoting peptides: a 20th-century odyssey. *Perspect Biol Med.* 2010; 53:491-508.
6. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H, Linneberg A. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care.* 2012; 35:768-73.
7. John HJ. The possible relationship between acromegaly and diabetes with report of three cases. *Arch Intern Med (Chic).* 1926; 37:489-511.
8. Gordon DA, Hill FM, Ezrin C. Acromegaly: a review of 100 cases. *Can Med Assoc J.* 1962; 87:1106-9.
9. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987; 26:481-512.
10. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988; 223:327-35.
11. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Diabetes-Häufigkeit bei Akromegalie und Cushing-Syndrom. *Acta Med Austriaca.* 2000; 27:27-31.
12. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004; 151:439-46.
13. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157:399-409.
14. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence,

- risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164:877-84.
15. Kim SK, Suh S, Lee JI, Hur KY, Chung JH, Lee MK, Min YK, Kim JH, Kim JH, Kim KW. The ability of α -cells to compensate for insulin resistance is restored with a reduction in excess growth hormone in Korean acromegalic patients. *J Korean Med Sci.* 2012; 27:177-83.
 16. Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Kurimoto M, Yamakado Y, Takano K, Ichihara A. Clinical features and therapeutic outcomes of acromegaly during the recent 10 years in a single institution in Japan. *Pituitary.* 2014; 17:90-5.
 17. Yoshida N, Goto H, Suzuki H, Nagasawa K, Takeshita A, Okubo M, Miyakawa M, Mori Y, Fukuhara N, Nishioka H, Yamada S, Takeuchi Y. Ketoacidosis as the initial clinical condition in nine patients with acromegaly: a review of 860 cases at a single institute. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169:127-32.
 18. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, Ferone D, Colao A, Giordano C. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:2012-2896. Epub 2012 Nov 15.
 19. Höglund E, Mattsson G, Tyrberg B, Andersson A, Carlsson C. Growth hormone increases β -cell proliferation in transplanted human and fetal rat islets. *JOP* 2009; 10:242-48.
 20. Ueland T, Fougner SL, Godang K, Lekva T, Schurgers LJ, Scholz H, Halvorsen B, Schreiner T, Aukrust P, Bollerslev J. Associations between body composition, circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:361-8.
 21. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5684-91.
 22. Urbani C, Sardella C, Calevro A, Rossi G, Scattina I, Lombardi M, Lupi I, Manetti L, Martino E, Bogazzi F. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169:99-108.
 23. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1500-8.
 24. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:61-7.
 25. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 63:470-6.
 26. Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, Lombès M, Chanson P. Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2127-35.
 27. Verhelst J, Velkeniers B, Maiter D, Haentjens P, T'Sjoen G, Rietzschel E, Corvilain B, Abrams P, Nobels F, Abs R, Bex M. Active acromegaly is associated with decreased hs-CRP and NT-proBNP serum levels: insights from the Belgian registry of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:177-84.

28. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in newly diagnosed acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2010; 33 571–5.
29. Izzard AS, Emerson M, Prehar S, Neyses L, Trainer P, List EO, Kopchick JJ, Heagerty AM. The cardiovascular phenotype of a mouse model of acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2009; 19:413-9.
30. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69:347-58.

Summary

The Metabolic Effects of Acromegaly

Basic characteristic of acromegaly is increased growth hormone (GH) secretion with consequent increase in insulin like growth factor 1 (IGF-1). Action of GH on some key aspects of carbohydrate, fat and protein metabolism is opposite of insulin. On the contrary, IGF-1 is metabolically mostly synergistic with insulin. Moreover, there is a cross reactivity through same receptors. There is a fine physiological balance within these three hormones which is disrupted in acromegaly. Metabolic effects of GH-IGF1 axis is not clear, due to complexity of the system and overlapping of signaling pathways. Insulin resistance is characteristically increased in acromegaly which can lead to overt diabetes in persons with other risk factors. Although there are reports of enhanced atherosclerosis in acromegaly, cardiovascular mortality in these patients seems to be associated more to concentric myocardiopathy than atherosclerosis. Subtle differences regarding metabolic profile between somatostatin analogues and GH receptor antagonist are revealed, but their clinical relevance does not seem to be relevant.

Keywords: acromegaly; GH-IGF1 axis; metabolism

METABOLIZAM KOSTI KOD BOLESNIKA S AKROMEHALIJOM

Tina Dušek*

Sažetak

Hormon rasta (HR) djeluje na kost na nekoliko načina: direktno, posredovanjem inzulinu sličnog faktora rasta I (IGF-I), regulacijom metabolizma vitamina D i regulacijom sekrecije PTH. U periodu prije i za vrijeme puberteta HR i IGF-I važni su za rast kosti u dužinu, sazrijevanje skeleta i dosezanje vršne koštane mase, dok su u odrasloj dobi važni za održavanje koštane mase. Bolesnici s prekomjernim lučenjem HR-a imaju ubranu koštanu pregradnju. Najveći broj radova o mineralnoj gustoći kosti bolesnika s akromegalijom pokazao je da oni bolesnici koji imaju urednu funkciju spolnih žlijezda imaju istu ili čak nešto višu mineralnu gustoću kosti u odnosu na zdrave pojedince. Podaci o učestalosti fraktura kod bolesnika s akromegalijom vrlo su oskudni i neujednačeni.

Cljučne riječi: koštana pregradnja; mineralna gustoća kosti; osteoklasti; osteoblasti

GRAĐA I METABOLIZAM ZDRAVE KOSTI

Osnovnu strukturu kosti čine koštane stanice te međustanična tvar sastavljena od kolagena tipa I prožetog kristalima hidroksiapatita. U kosti postoje dvije vrste koštanih stanica: osteoblasti i osteoklasti. Glavna uloga osteoblasta jest stvaranje i odlaganje koštane međustanične tvari te regulacija djelovanja osteoklasta. Osteoblasti sintetiziraju bjelančevinu osteokalcin, koja pripada skupini bjelančevina koštane međustanične tvari i specifična je za osteoblaste. Osteoklasti su polinuklearne stanice nastale spajanjem prekursorskih stanica monocitno-makrofagne loze. One su najvažnije, ako ne i jedine stanice koje mogu resorbirati kost. Osteoblasti imaju vrlo bitnu ulogu u razvoju osteoklasta jer su ključan izvor faktora rasta osteoklasta [1]. Koštana je pregradnja proces kojim se kost trajno obnavlja. Osnovna zadaća koštane pregradnje jest uklanjanje oštećenih dijelova

* Dr.sc. Tina Dušek, dr.med., specijalist interne medicine, endokrinolog, Zavod za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, e-pošta: tdusek@mef.hr

kosti te održavanje homeostaze kalcija u organizmu. Za održavanje normalne mikrostrukture kosti važno je da su u koštanoj pregradnji proces razgradnje i stvaranja nove kosti ravnomjerni. U prvoj fazi koštane pregradnje osteoklasti obavljaju resorpciju kosti stvaranjem uvjeta kiselog mikrookoliša koji pogoduje otapanju minerala koštanog tkiva. Za započinjanje procesa pregradnje nužni su signali koje osteoklastima šalju osteoblasti. To znači da su resorpcija i stvaranje kosti zajednički koordinirani te da iste tvari koje djeluju na osteoblaste posredno djeluju i na funkciju osteoklasta. Nakon faze resorpcije slijedi faza izgradnje kosti u kojoj osteoblasti na istome mjestu stvaraju nemineraliziranu koštanu međustaničnu tvar, osteoid, koja se postupno mineralizira. Osteoblasti na mjestu formiranja nove kosti stvaraju i osteokalcin, kolagen tip I i koštanu alkalnu fosfatazu. Koštana pregradnja odvija se trajno tijekom života, a najintenzivnija je u periodu rasta i razvoja [2]. Mjerenje koncentracije peptida i aktivnosti enzima koji su rezultat fizioloških aktivnosti osteoblasta i osteoklasta jednostavan je način procjene koštane pregradnje u rutinskoj kliničkoj praksi. Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje mjere se u serumu i u mokraći. Najvažniji pokazatelji koštane izgradnje koji se mogu mjeriti komercijalnim kitovima su: osteokalcin, koštana alkalna fosfataza, C-terminalni propeptid prokolagena I i N-terminalni propeptid prokolagena I. Najbitniji su pokazatelji koštane razgradnje: N-terminalni (Ntx) i C-terminalni telopeptidi (Ctx) kolagena tip I (β -crosslaps), tartarat-rezistentna kiselna fosfataza i prstenasti piridinolinski spojevi kolagenih molekula.

UTJECAJ HR-A I IGF-1 NA KOST

Utjecaj HR i IGF-1 na koštani rast

Procesom enhondralne osifikacije kosti rastu u dužinu, a stvaranjem nove kosti na periostalnoj površini kosti rastu u širinu. Pri longitudinalnom rastu u epifiznoj pukotini dolazi do proliferacije, hipertrofije i diferencijacije hondrocita. U novostvorenu hrskavicu urastaju krvne žile, ona se mineralizira te se uklapa u kost. Proces enhondralne osifikacije reguliran je genetskim i hormonskim faktorima te faktorima okoline, od kojih je najbitniji prehrana [3,4]. Najvažniji hormoni koji kontroliraju longitudinalni rast i sazrijevanje kosti u periodu prije puberteta jesu: hormon rasta (HR), inzulinu sličan faktor rasta – I (IGF-I), hormoni štitnjače i inzulin, dok u pubertetu najvažniju ulogu imaju spolni hormoni (androgeni i estrogeni). HR stimulira longitudinalni rast kosti. S jedne strane, HR direktno potiče replikaciju hondrocita u epifiznoj pukotini, a s druge strane djeluje na sintezu IGF-I u jetri i u hondrocitima te posredovanjem IGF-I HR djeluje na sazrijevanje stanica u epifiznoj pukotini [5]. Miševi s delecijom oba gena i za receptor

HR i za IGF-I imaju puno teži oblik patuljastog rasta nego miševi s delecijom samo jednog od ta dva gena, što ukazuje na to da je učinak IGF-I na longitudinalni rast kosti samo djelomično ovisan o HR-u te da se dio IGF-I stvara lokalno u epifiznoj pukotini neovisno o utjecaju HR-a [6]. Vjeruje se da u prenatalnom razdoblju IGF-I i IGF-II imaju važniju ulogu u rastu nego HR. Delecija gena za IGF-I kod ljudi dovodi do velikog prenatalnog i postnatalnog zaostatka u rastu, što potvrđuje da je uloga IGF-I u prenatalnom razdoblju vrlo važna [7,8]. IGF-II ima važnu ulogu u embrionalnom rastu, no njegova uloga u postnatalnom periodu nije sasvim jasna [9] .

Utjecaj HR-a i IGF-1 na koštanu pregradnju

Dok su HR i IGF-I u periodu prije i za vrijeme puberteta važni za rast kosti u dužinu te sazrijevanje skeleta i doseganje vršne koštane mase, u odrasloj su dobi važni za održavanje koštane mase [3,4,10]. Receptori za HR prisutni su u osteoblastima [11]. *In vitro* studije pokazale su da HR stimulira proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta te da potiče stvaranje koštanog morfogenetskog proteina 2 i 4, koji je važan za stvaranje kosti [12,13]. HR stimulira osteoblaste na stvaranje osteoprotegerina, koji je važan za sprečavanje osteoklastogeneze [14].

IGF-I, kao i HR, djeluje na osteoblaste stimulirajući njihovu funkciju i na taj način izgradnju kosti. Sinteza IGF-I odvija se u svim organima. Najveći dio IGF-I sintetizira se u jetri pod utjecajem HR-a. IGF-I stvoren u jetri cirkulira u krvotoku i smatra se da ima puno veći utjecaj na kortikalnu nego na trabekularnu kost [15]. S druge strane, IGF-I, koji je stvoren lokalno u kosti, stvara se velikim dijelom pod utjecajem je PTH [16]. Taj lokalni IGF-I ima pak veći utjecaj na metabolizam trabekularne kosti. IGF-I povećava sintezu i smanjuje razgradnju kolagena tipa I, što pozitivno djeluje na održavanje koštane mase [17].

Utjecaj IGF-I na osteoklaste manje je jasan. Osteoklasti imaju receptor za IGF-I i on na njih ima direktan utjecaj. *In vitro*, IGF-I potiče sintezu RANK-L-a, što ima za posljedicu poticanje osteoklastogeneze [18]. Tim se mehanizmom objašnjava kako IGF-I stimulira resorpciju kosti, dok HR indukcijom osteoprotegerina neutralizira taj efekt [19]. Činjenica da IGF-I ima istovremeni učinak na stvaranje i resorpciju kosti može objasniti zašto davanje IGF-I nema veći učinak na povećanje koštane mase *in vivo* [20].

IGF-I i HR moduliraju metabolizam vitamina D na način da potiču aktivnost bubrežne 1-alfa-hidroksilaze i smanjuju aktivnost 24-hidroksilaze, što dovodi do povećanja sinteze aktivnog 1,25 (OH) D-vitamina [21]. Istraživanja Gertenera i suradnika pokazala su da HR pospješuje retenciju fosfata u bubrežima mehanizmom neovisnim o vitaminu D te na taj način posredno modulira sekreciju

PTH [22]. Drugi autori pokazali su da HR osim toga ima i neposredan učinak na sekreciju i cirkadijani ritam lučenja PTH [23].

KOŠTANA PREGRADNJA I MINERALNA GUSTOĆA KOSTI U BOLESNIKA S AKROMEGALIJOM

Anabolička aktivnost hormona rasta na organe i organske sustave dobro je poznata. Hormon rasta (HR) djeluje na kost na nekoliko načina: direktno, posredovanjem inzulinu sličnog faktora rasta I (IGF-I), regulacijom metabolizma vitamina D i regulacijom sekrecije PTH. Proučavanjem metabolizma kosti u bolesnika s akromegalijom kod kojih postoji dugogodišnja izloženost prekomjernim količinama hormona rasta možemo indirektno donijeti zaključak o utjecaju hormona rasta na kost.

Sve do kraja 60-ih godina prošlog stoljeća akromegalija se povezivala s osteoporozom. Sedamdesetih godina prošlog stoljeća pojavili su se rezultati prvih istraživanja u kojima se nalazi pozitivan utjecaj prekomjernog lučenja hormona rasta na mineralnu gustoću kosti. Sve se više počinje razmatrati da je osteoporoza kod bolesnika s akromegalijom prije svega posljedica hipogonadizma, koji je često prisutan kod tih bolesnika, a da nije uzrokovana prekomjernom količinom hormona rasta u organizmu. Hipogonadizam je najčešće uzrokovan kompresivnim efektom tumorske mase na gonadotropne stanice u hipofizi, ali i često pridruženom hiperprolaktinemijom. Katzelson i suradnici našli su u skupini od 363 bolesnika s akromegalijom mlađa od 50 godina hipogonadizam kod 59% bolesnika [24].

Koštana pregradnja

Velik broj dosadašnjih istraživanja u kojima su ispitivane koncentracije biljega koštane pregradnje pokazao je da bolesnici s aktivnom akromegalijom imaju ubranu koštanu pregradnju u odnosu na zdrave pojedince [25-29]. Uspješnim liječenjem akromegalije vrijednosti biljega koštane pregradnje znatno se smanjuju [30,31].

Mineralna gustoća kosti

Još prije 60 godina pojavili su se prvi radovi koji su istraživali utjecaj prekomjernog lučenja hormona rasta na mineralnu gustoću kosti. Prema rezultatima većine istraživanja, mineralna gustoća kortikalne kosti u bolesnika s akromegalijom uglavnom je jednaka ili nešto više od vrijednosti za opću populaciju.

Istraživanja mineralne gustoće trabekularne kosti u većoj mjeri pokazuju kontradiktorne rezultate [32-35]. Najveći broj autora pokazao je da bolesnici s akromegalijom i pridruženim hipogonadizmom imaju manju mineralnu gustoću kosti na kralježnici u odnosu na zdravu populaciju, dok u slučaju očuvane gonadne funkcije nema bitne razlike između bolesnika i zdravih pojedinaca [25,36-39]. Također je poznato da deficit hormona rasta dovodi do smanjenja mineralne gustoće kosti i da se nadoknadom hormona rasta kod takvih bolesnika povećava mineralna gustoća kosti i smanjuje rizik od prijeloma kosti [40-42].

Koštani prijelomi

Do sada je objavljen relativno mali broj studija koje su se bavile proučavanjem učestalosti prijeloma kosti kod bolesnika s akromegalijom i rezultati tih studija nisu ujednačeni. Dok su Vestegaard i suradnici pronašli bitno manju učestalost prijeloma u grupi bolesnika s akromegalijom [43], Bonadonna i suradnici pratili su bolesnike s akromegalijom i uspoređivali su broj deformacija kralježnice s kontrolnom skupinom koju su činili zdravi vršnjaci. U navedenom istraživanju, kao i u istraživanjima većine drugih autroa, deformacije kralježnice (mjerene radiološki pomoću kvantitativne morfometrijske analize i kvantificirani na temelju visine kralježaka) bili su znatno češći u bolesnika s akromegalijom nego u kontrolnoj skupini. Pojavnost deformacija kralježnice nije bila ovisna o mineralnoj gustoći kosti već o duljini trajanja aktivne bolesti, a deformacije su bile nađene i kod bolesnika s normalnom mineralnom gustoćom kosti [44-47]. Navedeno upućuje na zaključak da mineralna gustoća kosti nije pouzdan parametar pri procjeni rizika za prijelom kosti kod pacijenata s akromegalijom jer dugogodišnje prekomjerno lučenje hormona rasta dovodi do promjena u mikroarhitekturi kosti koje povećavaju rizik za prijelom [48].

ZAKLJUČAK

Praćenjem metabolizma kosti kod bolesnika s akromegalijom kod kojih postoji dugogodišnja izloženost prekomjernim količinama hormona rasta možemo indirektno donijeti zaključak o utjecaju hormona rasta na kost. Bolesnici s aktivnom akromegalijom imaju ubrzanu koštanu pregradnju. Ispitivanja mineralne gustoće kosti bolesnika s akromegalijom pokazuju kontradiktorne rezultate. Najveći broj radova pokazao je da oni bolesnici s očuvanom gonadnom funkcijom imaju istu ili čak nešto višu mineralnu gustoću kosti u odnosu na zdrave pojedince.

Literatura

1. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science* 2000; 289:1504-1508.
2. Compston JE. Bone marrow and bone: a functional unit. *J Endocrinol* 2002; 173:387-394.
3. van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and Local Regulation of the Growth Plate. *Endocr Rev* 2003; 24:782-801.
4. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res* 2005; 64:157-165.
5. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A. Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:9826-9830.
6. Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor 1 in Mouse Postnatal Growth. *Developmental Biology* 2001; 229:141-162.
7. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75:73-82.
8. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine Growth Retardation and Postnatal Growth Failure Associated with Deletion of the Insulin-Like Growth Factor I Gene. *N Engl J Med* 1996; 335:1363-1367.
9. DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991; 64:849-859.
10. Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arnan J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. *Horm Res*. 2002; 58:52-56.
11. Werther GA, Haynes K, Edmonson S, Oakes S, Buchanan CJ, Herington AC, Waters MJ. Identification of growth hormone receptors on human growth plate chondrocytes. *Acta Paediatr* 1993; Suppl:50-53.
12. Kassem M, Blum W, Ristelli J, Mosekilde L, Eriksen E. Growth hormone stimulates proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in vitro. *Calcified Tissue International* 1993; 52:222-226.
13. Li H, Bartold PM, Zhang CZ, Clarkson RW, Young WG, Waters MJ. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Induce Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4: A Mediator Role in Bone and Tooth Formation? *Endocrinology* 1998; 139:3855-3862.
14. Mrak E, Villa I, Lanzi R, Losa M, Guidobono F, Rubinacci A. Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 192:639-645.
15. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 110:771-781.
16. Bikle DD, Sakata T, Leary C, et al. Insulin-Like Growth Factor I Is Required for the Anabolic Actions of Parathyroid Hormone on Mouse Bone. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1570-1578.
17. Canalis E, Rydziel S, Delany AM, Varghese S, Jeffrey JJ. Insulin-like growth factors inhibit interstitial collagenase synthesis in bone cell cultures. *Endocrinology* 1995; 136:1348-1354.
18. Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L, et al. IGF-I Regulates Osteoprotegerin (OPG) and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Vitro and OPG in Vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4273-4279.

19. Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:327-332.
20. Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S, et al. One Year of Insulin-Like Growth Factor I Treatment Does Not Affect Bone Density, Body Composition, or Psychological Measures in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1496-1503.
21. Ameri P1, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G, Minuto F, Ferone D. Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(4):457-63.
22. Gertner JM, Horst RL, Broadus AE, Rasmussen H, Genel M. Parathyroid Function and Vitamin D Metabolism during Human Growth Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:185-188.
23. Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, Ooi CG, Durham BH, Vora JP. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect on bone turnover in adult growth hormone deficiency. *Bone* 2003; 32:170-179.
24. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:183-188.
25. Ezzat S, Melmed S, Endres D, Eyre DR, Singer FR. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1452-1457.
26. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29:535-559.
27. de la Piedra C, Larrañaga J, Castro N, Horcajada C, Rapado A, Herrera Pombo JL, Carbó E. Correlation among plasma osteocalcin, growth hormone, and somatomedin C in acromegaly. *Calcif Tissue Int* 1988; 43:44-45.
28. Ueland T, Fougner SL, Godang K, Schreiner T, Bollerslev J. Serum GH and IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:709-715.
29. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-Induced Serum Insulin-Like Growth Factor-I Normalization in Patients with Acromegaly Returns Elevated Markers of Bone Turnover to Normal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5650-5655.
30. Dušek T. Mineralna gustoća kosti i biljezi koštane pregradnje kod bolesnika sa somatotropinomom, Doktorska disertacija, Zagreb, 2010.
31. Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Tabuchi Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I. Rapid decline in bone turnover markers but not bone mineral density in acromegalic patients after transsphenoidal surgery. *Endocr J*. 2014; 61(3):231-7.
32. Padova G, Borzì G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, Tita P. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8(3):37-43.
33. Kayath MJ, Vieira JG.. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int* 1997; 7:226-230.

34. Longobardi S, Di Somma C, Di Rella F, Angelillo N, Ferone D, Colao A, Merola B, Lombardi G. Bone mineral density and circulating cytokines in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:688-693.
35. Bolanowski M, Daroszewski J, Médraç M, Zadrozna-Celiwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2006; 24:72-78.
36. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, Fleiuss de Farias ML. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4):1734-41.
37. Diamond T, Nery L, Posen S. Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 111:567-573
38. Ho PJ, Fig LM, Barkan AL, Shapiro B. Bone Mineral Density of the Axial Skeleton in Acromegaly. *J Nucl Med* 1992; 33:1608-1612
39. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:59-65
40. Wüster C, Abs R, Bengtsson B-Å, et al. The Influence of Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Replacement Therapy, and Other Aspects of Hypopituitarism on Fracture Rate and Bone Mineral Density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 16:398-405.
41. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:669-674.
42. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:55-64
43. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly – a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporosis International* 2004; 15:155-159.
44. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, et al. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Active Acromegaly: A Cross-Sectional Study in Postmenopausal Women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 20:1837-1844.
45. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Prevalence of Vertebral Fractures in Men with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4649-4655.
46. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(8):3402-10.
47. Madeira M, Neto LV, Torres CH, de Mendonça LM, Gadelha MR, de Farias ML. Vertebral fracture assessment in acromegaly. *J Clin Densitom.* 2013; 16(2):238-43.
48. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, Hamdy NA, Biermasz NR. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4808-15.

Summary

Bone Metabolism in Patients with Acromegaly

Growth hormone (GH) acts on the bone in different ways: directly, through insulin-like growth factor I (IGF-I), influencing vitamin D metabolism and influencing PTH secretion. In prepubertal and pubertal period, GH and IGF-I are important for longitudinal growth, skeletal maturation and reach of peak bone mass. In adult life, GH and IGF-I are important for maintenance of bone mass. Patients with acromegaly have increased bone turnover. The results of the studies on bone mineral density in patients with acromegaly are not uniform. Most of the studies have shown that the patients with acromegaly who have normal gonadal function have either equal or even increased bone mineral density when compared to healthy individuals. Data on fracture rate in patients with acromegaly are scarce and discordant.

Keywords: bone turnover; bone mineral density; osteoclasts, osteoblasts

MIŠIĆNO-KOŠTANA PREZENTACIJA AKROMEHALIJE

Zoja Gnjiđić*, Simeon Grazio**

Sažetak

Akromegalija je rijetka kronična progresivna bolest. Mišićno-koštane promjene najčešća su klinička prezentacija bolesti. Zglobni simptomi prisutni su u oko 70% oboljelih i najčešći su uzrok morbiditeta i kasnije nesposobnosti. Najraniji klinički simptomi mogu biti artropatija perifernih zglobova, sindrom karpalnog kanala i, rjeđe, proksimalna miopatija. Rana dijagnoza i liječenje mogu spriječiti ireverzibilne komplikacije bolesti i poboljšati kvalitetu života oboljelima od akromegalije.

Glavne riječi: akromegalija; osteoartritis; zglobne promjene; sindrom karpalnog kanala

Akromegalija je skup kliničkih simptoma i sindroma uzrokovanih dugotrajnim prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta (HR) ili inzulinu sličnog faktora rasta (*insulin-like growth factor* – IGF-I). Visoka razina HR i IGF-I zbog nerazmjernog rasta kosti, mekih tkiva i unutarnjih organa dovodi do pojave sindroma koji uključuje artropatiju, promjene lica, prognatizam i netoleranciju glukoze, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti, opstruktivnu apneju za vrijeme spavanja i neoplazme. Bolest je rijetka s incidencijom podjednaku u žena i muškaraca [1]. Hormon rasta stimulira longitudinalni rast kosti i regulira rast tkiva (određuje visinu i veličinu kosti), a nakon puberteta regulira tjelesni metabolizam. Ako se poremećaj javi u djetinjstvu, odnosno prije zatvaranja epifiznih ploča u pubertetu, javlja se gigantizam. Osteoartikularne promjene dominiraju kliničkom slikom i vodeći su uzrok subjektivnih tegoba u akromegaliji [2].

Akromegalija i gigantizam stoljećima su bili izazov za liječnike i znanstvenike, što potvrđuju brojni zapisi. Prvi je bio opis gigantizma iz pera nizozemskog

* Mr. sc. Zoja Gnjiđić, prim., dr. med., specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, reumatolog, Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Dr. Drago Čop, Zagreb, Mihanovićeve 3, e-pošta: zoja.gnjidic@gmail.com

** Prof. dr. Simeon Grazio, dr. med., Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar za spondiloartropatije Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Vinogradska 29, e-pošta: simeon.grazio@kbcs.hr

znanstvenika Johanna Wiera objavljen 1567. godine u publikaciji *Medicarum Observationum* [3]. Brojni kasniji zapisi iz 18. i prve polovine 19. stoljeća opisuju bizarne mišićno-koštane promjene bez jasne uzročno-posljedične povezanosti. Konačno je 1886. godine Pierre Marie opisao povezanost tumora hipofize i osteoartikularnih promjena u sklopu kliničke slike akromegalije [4].

Uz pisane zapise, ne začuđuje i interes slikara za te bizarne promjene disproporcije glave i okrajina te poremećen biomehanički odnos dijelova tijela. Tako je sačuvana slika akromegalije iz dvorca Ambrus u Tirolu iz 1553. godine, a prikazuje tipične promjene, čak i prije prvih liječničkih zapisa o tome [5].

Prve promjene koje nastaju uslijed suviška hormona rasta jesu promjene mekih tkiva i kosti. Bolest napreduje sporo, pa te rane promjene ostaju neprepoznate i do deset godina od početka bolesti dovodeći do kasnog postavljanja dijagnoze i ozbiljnih posljedica za bolesnika i njegovu kvalitetu života te mogućnost ranog liječenja [6].

Etiopatogeneza koštano-zglobnih promjena

Koštano-zglobne promjene pod direktnim su učinkom povišene razine hormona rasta lokalno i sistemski i IGF-1 preko receptora u različitim tkivima. Izlučivanje hormona rasta iz hipofize u krvotok stimulira jetru da proizvode IGF-1, koji zapravo uzrokuje rast tkiva u tijelu. IGF-1 djeluje na endokrini način posredujući stanični rast i metaboličke učinke, dok lokalno sintetizirani IGF na autokrini/parakrini način regulira učinke hormona rasta na lokalno tkivo. IGF-I stimulira proliferaciju hondrocita dovodeći do proliferacije zglobne hrskavice. Ona je u početku prezentirana na radiografskim slikama s proširenjem zglobnog prostora, dok su kasnije promjene kao one u osteoartritisu. Hormon rasta djeluje i na ostale periartikularne strukture dovodeći do kapsularnog i ligamentarnog zadebljanja i mlohavosti (omekšanja) s posljedičnom zglobnom instabilnošću. Javlja se i hipertrofija sinovije. IGF-I ima važnu ulogu i u rastu mišićnog tkiva stimulirajući diferencijaciju i proliferaciju mioblasta [7].

Patogeneza artropatije složena je i počiva na dva mehanizma: inicijalno povišenoj razini hormona rasta i IGF-1 te mehaničkim, degenerativnim promjenama zbog narušenog mehaničkog opterećenja. Hormon rasta i njegov periferni posrednik IGF1 imaju ključnu ulogu u regulaciji kolagena u mišićima i tetivama te u metabolizmu kosti. Hormon rasta i IGF-1 imaju ulogu u regulaciji sinteze proteina, uključujući kolagen i miofibrilarne proteine, dva ključna proteina muskuloskeletnog tkiva, a morfologija kolagena ključna je za mehaničke sposobnosti tih tkiva [7,8].

Hormon rasta ima anabolički učinak na kost *in vitro* i *in vivo*, pa su tako HR/IGF-1 važni regulatori homeostaze kosti tijekom života. Djeluju na autokrini i parakrini način potičući diferencijaciju i proliferaciju stanica [9]. HR potiče i aktivnost stanica koje resorbiraju kost, pa bolesnici s prekomjernim lučenjem HR-a imaju ubrzanu koštanu pregradnju.

Etiopatogeneza akromegalične osteoartropatije je kompleksna. Povišena razina hormona HR/IGF-1 potiče rast hrskavice, što dalje potiče rast zglobnih hondrocita i sintezu matriksa. Proširena hrskavica dovodi do proširenih zglobnih prostora. Ne samo promjene hrskavice već i bujanje vezivnoga tkiva te zadebljanje sinovije dodatno pogoršavaju biomehaničke uvjete zglobova [2,9,10,11,12]. Oštećenja hrskavice, pojava fisura i erozija zglobne hrskavice potiču reakciju subhondralne kosti stvaranjem cista. Proces završava sužavanjem zglobnog prostora i stvaranjem osteofita, paraartikularnim depozitima kalcija i egzostozama.

Zadebljana hrskavica i nestabilnost zglobova zbog labave i zadebljane kapsularne i tetivne strukture, promjene geometrije zgloba i oštećenja reparatornih procesa čine zglobove podložne ranim degenerativnim promjenama i razvoju sekundarnih oštećenja. U kasnijoj fazi bolesti promjene odgovaraju onima koje nalazimo u sekundarnom osteoartritisu. Dok se primarni osteoartritis češće javlja u žena starije životne dobi, u akromegaliji ne postoje spolne razlike u karakteristikama bolesti, po učestalosti i rasprostranjenosti [1,2,9,10].

Klinička slika

Klinička prezentacija bolesti individualna je i ovisna o razini hormona rasta i IGF-1, dobi, veličini tumora i vremenu postavljanja dijagnoze. Artropatija je najčešći i najraniji klinički simptom bolesti. Akromegalija je prezentirana najčešće povećanim rastom okrajina, zadebljanjem mekih tkiva uz bol u zglobovima te pridruženim bolesti-



Slika 1. Zadebljanja terminalnih falanga šaka u bolesnika s akromegalijom, uz proširene zglobne prostore

ma kao dijabetes, povišen tlak, slabost srčanog i respiratornog sustava. Sve to do-
vodi do funkcionalne onesposobljenosti i smanjenja očekivanog trajanja života te
narušene kvalitete života [1,2].

Dijagnozu postavljamo primarno na osnovi kliničke slike i potvrde povišene
razine hormona rasta koji se ne suprimira u testu opterećenja glukozom, od-
nosno povišenog IGF-1. Mortalitet je u korelaciji sa stupnjem kontrole bolesti i
hormona rasta [1,13,14].

Periferna artropatija najčešći je i najraniji klinički simptom bolesti. U ranom
stadiju prevladavaju mekotiivne promjene koje su reverzibilne, a prezentirane

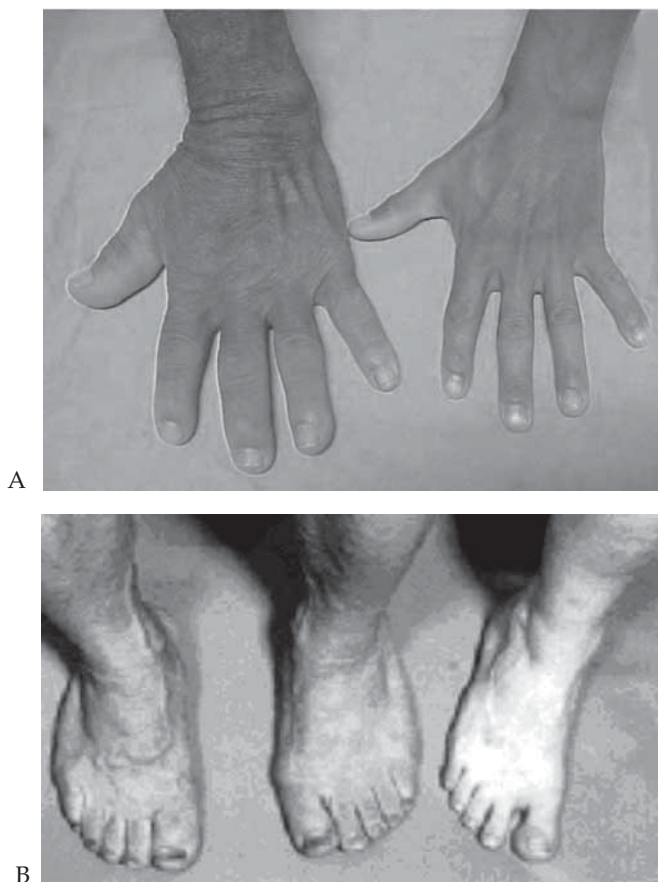


su krepitacijama uz održanu funkciju zglobova,
čak povećanu mobilnost. Bolesnici se žale na umor
i umjerenu bol u zahvaćenim zglobovima. Bol je
vodeći simptom u 70 – 90% bolesnika, poglavito

Slika 2. Proširene terminalne falange, periostalni
apozicijski rast uz proliferativne koštane egzostoze u
bolesnika s akromegalijom



Slika 3. Tipične
promjene na šakama
koje im daju izgled
„poput lopate“ zbog
mekotiivnih i koštanih
promjena



Slika 4. Promjene na šakama (A) i stopalima (B) u bolesnika s akromegalijom.
<http://www.gentili.net/signs/images/400/footheelpad.jpg> .www.physio-pedia.com

kako bolest napreduje. U početku je to bol na pokret i opterećenje, a poslije kod dijela bolesnika bol može biti i u mirovanju. Zakočenost zglobova može trajati do 30 minuta. Takvi su zglobovi deformirani i u kroničnoj, neliječenoj bolesti mogu dovesti i do kontraktura i mišićne atrofije. Tipične su promjene šaka i stopala voluminoznost, zadebljanje, proširenje terminalnih falangi, izgled poput „lopate“ [1,15].

Naziv akromegalija nastao je od grčkih riječi *ἄκρος akros* (ekstremni, krajnji) *μεγάλος megalos* (velik). Naziv akromegalija zapravo vizualno opisuje osteoartikularne promjene [14,15,16]. U 70% bolesnika to je artropatija velikih zglobova, iako mogu biti zahvaćeni svi zglobovi. U 30 – 50% oboljelih otkriju se simptomi



Slika 5. Promjene na stopalu uz zadebljanje mekih česti i koštane apozicije

karpalnog kanala, a jedan dio ima i neurološke ili mišićne ispade. Najčešće su zahvaćeni zglobovi kukova, koljena, ramena, šaka, laktova, stopala i temporo-mandibularni zglobovi [14,15,17].

Grupa nizozemskih autora pratila je pojavnost osteofita i promjene u zglobnom prostoru kod osoba s primarnim osteoartritisom i akromegalijom. U 84 pacijenta s akromegalijom koja je trajala prosječno 14,0 god. i 189 s primarnim generaliziranim osteoartritisom učinjena je radiološka obrada koljena i kukova. Bolesnici s liječenom akromegalijom imali su izraženije osteofite na promatranim zglobovima, a manje sužen i erodiran zglobni prostor u usporedbi s onima s primarnim osteoartritisom. Bolesnici s akromegalijom imali su znatno manju funkcionalnu nesposobnost (samoprocjena nesposobnosti) od onih s primarnim osteoartritisom ($p < 0.001$). Samoprocjena funkcionalne onesposobljenosti bila je povezanija s promjenama u zglobnom prostoru i oštećenjem hrskavice nego s prezentnim osteofitima. Autori zaključuju da artropatija uzrokovana hipersekrecijom HR-a dovodi do izraženijeg razvoja osteofita, ali uz manje promjena u zglobnom prostoru. To upućuje da su HR/IGF1 regulatorni faktori uključeni u stvaranje kosti, koja se prezentira osteofitima, a imaju zaštitnu ulogu na poremećaj metabolizma i oštećenja same hrskavice [9,10].

Rano se javlja i rast kosti lica i akrofacijalni dimorfizam, s povećanim supra-orbitalnim lukovima i grubim izrazom lica [18].

Na kralježnici je pojava kifoze znak jačeg rasta stražnjeg dijela kralježnice spram prednjeg. Spinalne promjene prisutne su u oko 40 – 50% bolesnika s akro-

megalijom. Bolest je prezentirana križoboljom ili difuznom boli u kralježnici, najčešće bez radikularnih znakova, po tipu mehaničke križobolje. Iznimno je rijetka upalna križobolja i može se naći u oko 16% bolesnika [19].

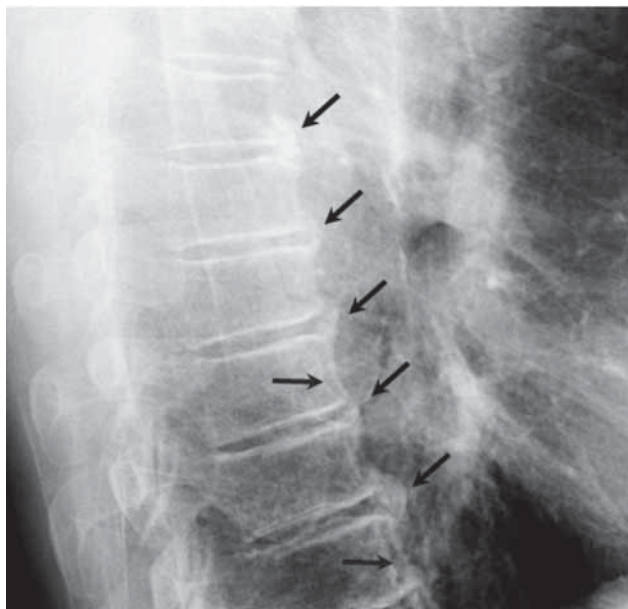


Slika 6. Mandibularni prognatizam u bolesnika s akromegalijom: profilna snimka kraniuma s vidljivom prognatijom i proširenim turskim sedlom.
(Preuzeto s: www.gmj.ir.)

Osteoporoza

U vezi s pojavom osteoporoze u akromegaliji postoje kontradiktorni stavovi. Akromegalija se tradicionalno smatrala uzrokom sekundarne osteoporoze. Tek novija istraživanja dovela su do spoznaja da je mineralna gustoća kosti normalna ili čak viša nego u općoj populaciji, a osteoporoza je znak i posljedica hipogonadizma. Hormon rasta ima ključnu ulogu u postizanju vršne koštane mase, a mineralna gustoća kosti (*bone mass density* – BMD) nije marker rizika za frakture u akromegaliji. U aktivnoj akromegaliji porast mineralne gustoće kosti zabilježen je u lumbosakralnoj kralježnici i vratu bedrene kosti u žena. U muškaraca BMD mjeren standardnom metodom za procjenu mineralne gustoće kosti dvoenergetskom apsorpciometrijom pomoću x-zraka dviju različitih energija (*dual x-ray absorptiometry* – DXA) nije pokazao razlike između onih s akromegalijom u odnosu na referentnu populaciju. Akromegalija ima negativan učinak na mikroarhitekturu trabekularne kosti, ali ne i na kortikalnu kost koja je zadebljana [20].

Povećani biljezi koštane pregradnje zabilježeni su u aktivnoj fazi bolesti u odnosu na zdrave pojedince. Nekoliko istraživanja pokazalo je pozitivan odnos između visine koncentracije HR-a i markera koštane izgradnje. Povišena razina



Slika 7. Promjene na kralježnici, smanjena mineralna gustoća kosti uz osteofite

HR-a inhibira diferencijaciju i aktivnost osteoklasta. Nezavisni prediktori koštane pregradnje jesu vrijednosti HR-a i IGF-1 te dob pacijenta. IGF-1 i HR mogu direktno utjecati na funkciju i aktivnost pregradnje kosti [20].

Povećana je prevalencija vertebralnih prijeloma i deformacija uz normalan nalaz mineralne gustoće kosti u akromegaliji. To se može objasniti time da BMD mjeri samo mineralnu gustoću kosti, dok DXA ne pruža dovoljno informacija o koštanoj mikroarhitekturi i strukturi, koja je vrlo važna za nastanak deformacija i prijeloma. Mineralna gustoća kosti (BMD) na femuru bila je veća kod bolesnika s aktivnom akromegalijom u odnosu na zdravu populaciju, što ukazuje i na važnost funkcije gonada. Uz normalan nalaz BMD-a, visoka prevalencija prijeloma u tih bolesnika ukazuje i na nastanak sekundarne osteoporoze s povećanom koštanom pregradnjom u vrijeme aktivne faze bolesti. Ti su prijelomi obično asimptomatski i povezani su s trajanjem akutne bolesti više nego s dobi bolesnika [20,21,22,23].

Vertebralne frakture često nisu povezane s vrijednostima BMD-a i javljaju se 2,4 puta rjeđe u bolesnika kod kojih je bolest dobro kontrolirana [23].

Sve to dovodi do zaključka da u kliničkoj praksi treba obratiti više pozornosti na kvalitetu kosti, a ne samo na mineralnu gustoću kosti (BMD). Spinalna je

koštana masa u akromegaliji normalna ili povećana, dok je trabekularna koštana masa smanjena/normalna ili čak povećana. U aktivnom stadiju bolesti postoji ubrzana koštana pregradnja i veće deformacije kralježaka, neovisno o BMD-u, a povezani su s aktivnošću bolesti i statusom gonada [22,23].

Neuropatija, miopatija

Mišićno-koštane komplikacije akromegalije kombinacija su više čimbenika. To su prije svega metabolički i mehanički čimbenici koji za rezultat imaju hiper-mobilnost zglobova, rjeđe smanjenu pokretljivost radi zglobnog remodeliranja. Javljaju se i promjene na mišićima kojih je rezultat smanjena tolerancija na opterećenje. Miopatija, najčešće proksimalna, može biti prisutna kod oko 50% bolesnika, obično onih kod kojih bolest dugo traje. Prezentirana je blagom slabošću proksimalne skupine mišića. Rana terapija osnovne bolesti otklanja simptome.

Tijekom bolesti 30 – 50% bolesnika s akromegalijom razvije i sliku nekog od kanalikularnih sindroma, najčešće sindrom karpalnog kanala. Prezentira se parestezijama, rjeđe i bolovima u palcu, na drugom, trećem i radijalnoj polovici četvrtog prsta. Tegobe nastaju kompresijom živca medianusa između poprečnog ligamenta kosti ručja, s jedne strane, te tetiva mišića pregibača prstiju i kosti ručja, s druge strane. Kada se pojave i motorički simptomi, to je znak za dugotrajnost bolesti. U nekih bolesnika prisutno je zadebljanje ulnarnog ili poplitealnog živca s parestezijama u inervacijskom području zahvaćenih živaca. Ultrazvučnom dijagnostikom relativno lako postavljamo dijagnozu, a kad se liječenje započne u ranoj fazi bolesti, simptomi se mogu smanjiti ili ukloniti.

Prognoza i liječenje

Bolest je obično dugotrajna i sporo napreduje. Prognoza ovisi o vrsti i tipu tumora hipofize, o trenutku postavljanja dijagnoze i odgovoru na liječenje. Osteoartikularne promjene koje se rano prepoznaju i liječe općenito mogu imati vrlo pozitivne kliničke rezultate. Rana terapija koja započne u stadiju zadebljanja mekih česti i bujanja hrskavice može dovesti do poboljšanja većine osteoartikularnih simptoma bolesti, izgled pacijenta se poboljšava jer su promjene u ranoj fazi bolesti reverzibilne. Stoga je nužno uzročno-posljedično liječenje, najčešće operativno ili medikamentno [17,23]. Multimodalno liječenje podrazumijeva supresiju prekomjernog lučenja hormona rasta i kontrolu razine IGF-1 te kontrolu tumorskog rasta – kiruršku, farmakološku, radioterapijsku [24,25].

Ako nastupe degenerativne i razvijeni oblik osteoartikularnih promjena, one su ireverzibilne. Liječenje osteoartikularnih oblika bolesti dijelimo na nefarma-

kološko i farmakološko. Nefarmakološko liječenje obuhvaća sve postupke koji poboljšavaju kvalitetu života od edukacije, savjetovanja o promjenama u stilu života, dnevnom odmoru, optimalizaciji tjelesne težine do primjene ortoze i odgovarajućih ortopedskih pomagala za rasterećenje zglobova. Medicinska gimnastika ima višestruku ulogu, od očuvanja i jačanja mišićne snage i pokretljivosti te općeg kondicioniranja do pozitivnog psihološkog učinka. Vježbe trebaju biti regularne, optimalne i individualno prilagođene, aerobne, na suhom i u bazenu. Postoji niz postupaka fizikalne medicine i rehabilitacije koji se primjenjuju radi poboljšanja tegoba i boli.

Farmakološko liječenje osteoartikularnih promjena obično je primjena nesteroidnih antireumatika koji djeluju protuupalno i analgetski te neopioidnih analgetika za bol. Kako je akromegalija bolest koja zahvaća niz sustava u organizmu, uvijek treba biti oprezan s dugotrajnom primjenom lijekova i nekontroliranim uzimanjem. Time se povisuje rizik za nastanak neželjenih učinaka kao što su gastrointestinalne i kardiološke nuspojave kod dugotrajne primjene nesteroidnih antireumatika, u većim dozama od preporučene, i kombinacija više nesteroidnih antireumatika istovremeno.

Dozvoljena je lokalna primjena lijekova na okolozglobne strukture ili zglob putem različitih pripravaka ili unošenjem lijeka primjenom galvanske, modulirane struje te ultrazvuka (sonoforeza). Mogu se primijeniti i lokalne infiltracije lijeka (glukokortikoid, doza ovisi o mjestu aplikacije), ali preporučuje se da to bude maksimalno 2 – 3 puta godišnje u isti zglob.

Danas se primjenjuje i viskosuplementacija u zglob radi obnavljanja viskoelastičnih svojstava zgloba, protuupalnog djelovanja, stimulacije sinteze endogenih hijaluronana iz sinoviocita te hondroprotektivnog učinka. Terapiju uvijek treba individualno prilagoditi, pratiti učinke i modificirati je.

Liječenje osteoporoze provodi se prema danas relevantnim postupnicima za liječenje postmenopauzalne osteoporoze .

Bez obzira na to koji tip liječenja treba primijeniti, ono mora započeti čim prije [26]. Uvijek treba primijeniti sve oblike liječenja kojima možemo spriječiti ozbiljne komplikacije akromegalije ili čak smrtni ishod.

Literatura

1. Biermasz NR, van 't Klooster R, Wassenaar MJ, Malm SH, Claessen KM, Nelissen RG, et.al. Automated image analysis of hand radiographs reveals widened joint spaces in patients with long-term control of acromegaly: relation to disease activity and symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(3):407-13.
2. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological

- and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (3):357-365.
3. Wier J: *Medicarum Observationum*. Virgo Gygantea ex Quartana Reddita Basel, Oporinus, 1567, 7-10.
 4. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie. *Rev Med* 1886; 6:297-299.
 5. Gnjidić Ž. Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličkih bolesnika operiranih transsfenoidalnim pristupom. Doktorska disertacija, Zagreb; 1994.
 6. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med.* 2013; 6:31-38.
 7. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, Smith K, Reitelseder S, Kappelgaard A-M, Rasmussen MH, Flyvbjerg A, Kjaer M. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *Journal of Physiology* 2010; 588:341-351.
 8. Lange M, Qvortrup K, Svendsen OL, Flyvbjerg A, Nowak J, Petersen MM, ØLgaard K, Feldt-Rasmussen U; Abnormal bone collagen morphology and decreased bone strength in growth hormone-deficient rats. *Bone* 2004; 35:178-185.
 9. Wassenaar MJE, Biermasz NR, Bijsterbosch J, Pereira AM, Meulenbelt I, Smit JWA, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA, Kloppenburg M. Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:320-325.
 10. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, Fleuss de Farias ML. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4):1734-41.
 11. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G ; Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews*, 2004; 25(1):102-152.
 12. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:1-17.
 13. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:540398.
 14. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2558-2573.
 15. Taglia A, Resmini E, Ferone D, Martinoli C; Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. *Radiologia Medica*, 2011; 116(5):781-792.
 16. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, Pereira AM, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA; Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Hormone & IGF Research* 2010; 20:226-233.
 17. Claessen KM, Ramautar SR, Pereira AM, et al. Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: a prospective follow-up study. *Pituitary* 2014; 17(1):44-52.

18. Killinger Z, Kužma M, Sterančáková L, Payer J. Osteoarticular Changes in Acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012:839282.
19. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:598.
20. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, et al. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1734.
21. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A. et al., Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*.2013; 98:3402-3410.
22. Padova G, Borzì G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, Tita P. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8(3):37-43.
23. Bolanowski M, Daroszewski J, Medras M, Zadrozna-Sliwka B; Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab*. 2006; 24(1):72-77.
24. Wassenaar M.J.E, Biermasz NR, Hamdy NAT, Zillikens MC, vanMeurs JBJ, Rivadeneira F. et al., High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164(4):475-483.
25. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KK, Klibanski A, Lamberts S, Trainer P, Melmed S. Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary* 2011; 14(2):125-133 .
26. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JAH, Giustina A; A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16:294-302.
27. Giustina, A. Chanson P, Kleinberg D, Bronstein D, Clemmons D et al. A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:243-248.

Summary

Musculoskeletal Presentation of Acromegaly

Acromegaly is a rare, chronic, progressive disease. Musculoskeletal changes are the most common presentation of the disease. Joint symptoms are the most frequent complaint in about 70% of patients in the time of diagnosis. Articular changes are the most common cause of morbidity and disability later. The earliest clinical symptoms can be arthropathy peripheral joints, carpal tunnel syndrome and rarely proximal myopathy. Early diagnosis and treatment can prevent irreversible complications of the disease and improve quality of life in sick with acromegaly.

Keywords: Acromegaly; osteoarthritis; joint diseases; carpal tunnel syndrome

SOMATOTROPINOMI U DJEČJOJ DOBI: S NAGLASKOM NA FAMILIJARNI IZOLIRANI PITUITARNI ADENOM (FIPA)

Gordana Stipančić*

Sažetak

Pituitarni adenomi rijetki su u djece i adolescenata, stoga nedostaju točni podaci o njihovoj učestalosti. Kortikotropinom, pituitarni adenom koji izlučuje adrenokortikotropni hormon, najčešći je pituitarni adenom u djece tijekom pretpuberteta. Potom slijede somatotropinom i/ili prolaktinom, pituitarni adenomi koji izlučuje hormon rasta, odnosno prolaktin. Po učestalosti oni postaju dominantni tijekom puberteta i adolescencije, što se nastavlja i u odrasloj dobi. Pretpostavka je da pituitarni adenomi nastaju zbog klonalne ekspanzije jedne mutirane stanice, a molekularne analize utvrdile su brojne genetske i epigenetske abnormalnosti koje bi mogle imati uzročnu ili poticajnu ulogu u razvoju pituitarnih adenoma. Većina pituitarnih adenoma nastaje sporadično, dok je nasljeđivanje mutacija različitih gena u stanicama zametne loze, te time i familijarno pojavljivanje, rijetko. Međutim, za razliku od sporadičnih pituitarnih adenoma koji su u djece i adolescenata rijetkost, nasljedni oblici češće započinju upravo u njih. Uključuju multiplu endokrinu neoplaziju tipa 1, Carneyev kompleks te familijarni izolirani pituitarni adenom.

Iako su histološki benigni, pituitarni adenomi, pa tako i somatotropinom, svojom lokalizacijom, veličinom te učinkom na funkciju hipofize, naročito u djece u fazi rasta i razvoja, mogu uzrokovati značajan morbiditet. U tome prednjače upravo familijarni oblici bolesti jer ranije započinju i agresivnijeg su tijeka kojim dominira slab odgovor na redovite mjere liječenja.

U ovom pregledu izložit ću spoznaje o somatotropinomima dječje dobi, s naglaskom na familijarni izolirani pituitarni adenom.

Ključne riječi: somatotropinomi; djeca; familijarni izolirani pituitarni adenom

Uvod

Somatotropinom je pituitarni adenom što izlučuje hormon rasta (HR). Općenito pituitarni adenomi, pa tako i somatotropinom, rijetko započinju u djece

* Doc. dr. sc. Gordana Stipančić, dr. med., specijalist pedijatar, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Vinogradska cesta 29, Zagreb, e-pošta: gordana.stipancic@zg.t-com.hr

i adolescenata, stoga nedostaju točni podaci o njihovoj učestalosti. Temeljeno na nalazima autopsije i neuroradiološkim pretragama, pituitarni adenomi razvijaju se u 17 – 25% opće populacije i bez spolne su dominacije. Otprilike 3,5% – 8,5% pituitarnih tumora dijagnosticirano je u osoba mlađih od 20 godina i oni predstavljaju oko 3% svih intrakranijalnih tumora dječje dobi [1].

Kortikotropinom, pituitarni adenom koji izlučuje adrenokortikotropni hormon (ACTH), najčešći je pituitarni adenom u djece tijekom prepuberteta. Potom slijede somatotropinom i/ili prolaktinom, pituitarni adenom koji izlučuje hormon rasta odnosno prolaktin (PRL). Oni po učestalosti postaju dominantni tijekom puberteta i adolescencije, što se nastavlja i u odrasloj dobi [2,3].

Iako su histološki benigni, pituitarni adenomi svojom lokalizacijom, veličinom te učinkom na funkciju hipofize, osobito u djece u fazi rasta i razvoja, mogu uzrokovati značajan morbiditet.

U ovom pregledu izložit ću spoznaje o somatotropinomima dječje dobi, s naglaskom na familijarni izolirani pituitarni adenom.

Klinička obilježja i uzroci hipersekrecije hormona rasta

U djece i adolescenata prekomjerna sekrecija HR-a klinički se očituje ubrzanjem rasta tijekom djetinjstva, postizanjem visine koja je iznad očekivane, odnosno srednje visine roditelja, i nastavkom rasta u vrijeme kada se to više ne očekuje, što je obično znak deficita gonadotropina i izostanka učinka spolnih hormona na zatvaranje epifiznih pukotina. Sve će to rezultirati visokim rastom, odnosno gigantizmom. Nastavak hipersekrecije HR-a dovodi i do drugih znakova akromegalije – grubih crta lica, naglašene mandibule, povećanja šaka i stopala. Glavobolje, pojačano znojenje, gubitak oštine vida i suženje vidnog polja kao i visceromegalija mogu se razviti s vremenom te biti znak makroadenoma s učinkom na lokalne strukture [4]. Dijagnozu potvrđuje povišena razina inzulinu sličnog faktora rasta (IGF I), izostanak supresije HR-a u oralnom testu opterećenja glukozom (1,75 mg/kg TM), povišena razina veznog proteina 3 za IGF I (IGF BP 3) te neuroradiološka obrada, ponajprije magnetska rezonancija (MR) selarnog područja. Procjena preostale funkcije hipofize uključuje stimulacijski ACTH test, određivanje slobodnog tiroksina (fT4), tireotropnog hormona (TSH), PRL-a i gonadotropina (LH, FSH) s testosteronom, odnosno estradiolom [3].

Izvor hipersekrecije HR-a najčešće je pituitarni adenom ili somatotropinom i gotovo je uvijek riječ o makroadenomu. Do 20. godine života somatotropinom čini približno 5 – 15% pituitarnih adenoma [3]. Pretpostavka je da pituitarni adenomi nastaju zbog klonalne ekspanzije jedne mutirane stanice, a molekularne

analize utvrdile su brojne genetske i epigenetske abnormalnosti koje bi mogle imati uzročnu ili poticajnu ulogu u razvoju pituitarnih adenoma. Većina pituitarnih adenoma nastaje sporadično, dok je nasljeđivanje mutacije različitih gena u zametnoj lozi, te time i familijarno pojavljivanje, rijetko i odgovorno za približno 5% svih pituitarnih tumora [5].

Drugi potencijalni uzrok pojačane sekrecije HR-a poremećaj je u regulaciji oslobađajućeg hormona za HR (GHRH), do čega može dovesti učinak kompresije okolnog tumorskog tkiva uz primjerice optički gliom u neurofibromatozi tipa 1. Teoretski pojačana sekrecija HR-a može nastati i u ektopičnom tumoru, ali to u djece nije zabilježeno [3].

Somatotropinomi u genetski uzrokovanim sindromima

Prvi opis familijarnog gigantizma vjerojatno je onaj biblijski vezan uz Golijata u kojem se navodi da su i njegov otac i tri brata također bili divovi. Prvi u medicinskoj literaturi zabilježen opis familijarnog gigantizma potječe od Fraenkela i suradnika i objavljen je 1901. godine. Govori o braći Hugo, „francuskim divovima s Alpa“, koji su bili cirkuski zabavljači krajem 19. i početkom 20. stoljeća. Baptiste Hugo (1876. – 1916.) bio je 230 cm visok, a brat mu Paolo Antoine Hugo (1887. – 1914.) 225 cm. Autopsija Baptisteua Hugoa otkrila je pituitarni adenom veličine 5 x 2,5 x 2,3 cm i težine 5,94 g, koji je bio odgovoran za njegov gigantizam [6].

Dulje se vrijeme familijarni pituitarni adenom, pa tako i somatotropinom, povezivao ponajprije s nekim od multiplih tumorskih sindroma poput multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN 1), Carneyevim kompleksom i novodefiniranim sindromom MEN 4 ili *MEN 1 like syndrome*. Ti sindromi uključuju tumore različitih endokrinih žlijezda, ali i neendokrinih organa te netumorska obilježja.

MEN 1 autosomno je dominantno nasljedno stanje koje uključuje paratiroidni, enteropankreatični i pituitarni tumor. Uzročni gen povezan je s lokusom 11q13 te je potom identificiran kao MEN1 gen koji kodira nuklearni protein *menin* [7]. U međudjelovanju s drugim proteinima *menin* ima učinak na stabilnost genoma te diobu i proliferaciju stanice. Do danas je identificirano više od 1.300 mutacija MEN 1 gena. Oko 40% bolesnika ima pituitarni adenom, od čega 20% čine somatotropinomi. Agresivnijeg su tijeka od sporadičnih adenoma, češće se radi o makroadenomima sa slabijim odgovorom na hormonalnu terapiju. Pituitarni adenom može biti i prva klinička manifestacija sindroma s najmlađim zabilježenim bolesnikom u dobi od 5 godina koji se prezentirao pituitarnim somatolaktotropnim makroadenomom [8,9].

Carneyev kompleks rijetka je bolest s do danas zabilježenih oko 160 bolesnika. U oko 70% slučajeva je familijaran, s autosomno dominantnim tipom naslje-

divanja, a prezentira se kožnim pigmentacijama tipa lentigina, miksomima srca, endokrinom hiperfunkcijom i švanomima. Pituitarni adenom javlja se u 10 – 20% bolesnika i gotovo se uvijek radi o somatotropinomu s početkom u adolescenciji. Ne tako rijetko podloga je hipersekrecije HR-a u hiperplaziji somatotropnih stanica hipofize, a tek se potom razvija adenom. Stoga je tijekom akromegalije vrlo polagan i u mnogih bolesnika postaje klinički značajan tek nakon operativnog rješavanja Cushingova sindroma zbog poznatog učinka kortizola na HR [10]. Primarni uzrok Carneyeva kompleksa u inaktivirajućoj je mutaciji gena za regulatornu podjedinicu 1 α protein kinaze A (PRKAR1A) na kromosomu 17q22-24. Gubitak funkcije regulatorne podjedinice rezultira kontinuiranom aktivacijom protein kinaze A, što pojačava signalni put i dovodi do proliferacije somatotropnih stanica hipofize [11].

MEN 4 (*MEN 1-like sindrom*) opisan je u ljudi i štakora i povezan je s mutacijom gena CDKN1B koji kodira p27^{k^{ip}1}. Opisana je obitelj s akromegalijom, hiperparatireoidizmom te bubrežnim i testikularnim karcinomom. Vjerojatna su i druga endokrinološka obilježja, ali do sada sindrom nije potpuno razjašnjen [9].

McCune-Albrightov sindrom također je genetski poremećaj, ali ne i nasljedan, pa time ni familijaran, i često ga se povezuje s pituitarnim adenomom. Posljedica je somatske mutacije GNAS1 gena na kromosomu 20q13 koji kodira α podjedinicu Gs proteina. Mutacija trajno aktivira sistem adenil-ciklaze uzrokujući autonomnu hipersekreciju pojedinih endokrinih žlijezda [12]. U dojenačkoj dobi to je nadbubrežna žlijezda, a kasnije se može prezentirati slikom preuranjena perifernog puberteta, hipertireoze, hiperparatireoidizma ili adenomom hipofize, odnosno hipersomatotropinemijom u oko 20% bolesnika. Kao i u Carneyevu kompleksu, uzrok pojačane sekrecije HR-a češće je u hiperplaziji somatotropnih stanica nego u adenomu. [3]. Kožne hiperpigmentacije tipa *café au lait* i fibrozna displazija kosti javljaju se kasnije i čine sastavni dio sindroma. Mutacija GNAS1 gena dokazana je i u sporadičnim slučajevima somatotropinoma [3].

Familijarni izolirani pituitarni adenom (FIPA)

Do kraja 20. stoljeća samo je povremeno izvještavano o familijarnim adenomima izvan navedenih sindroma i tada se većinom radilo o akromegaliji, odnosno gigantizmu. Osamdesetih godina prošlog stoljeća opisane su i prve obitelji sa srodnicima koji su imali i druge vrste pituitarnih adenoma. Bile su to tri obitelji s Cushingovom bolešću, potom obitelji s prolaktinomima kao i one s nefunkcionalnim adenomima, a prema navedenim opisima nije bilo elemente za MEN 1 ili Carneyev kompleks [13]. Postalo je jasno da obiteljsko pojavljivanje pituitarnih adenoma može uključivati različite vrste tumora, a studija provedena u Liègeu,

u Belgiji, to je i potvrdila. Autori su izvijestili o skupini od 27 bolesnika s familijarnim pituitarnim adenomom a da pritom nisu ukazivali na MEN 1 i Carneyev kompleks, te su potvrdili da se radi o novom kliničkom entitetu koji su nazvali familijarni izolirani pituitarni adenom (FIPA). Radi se o familijarnom pojavljivanju pituitarnog adenoma bilo koje vrste uz odsutnost kliničkih ili genetskih dokaza za MEN1 i Carneyev kompleks. Istraživanje je potom prošireno na više centara u svijetu, što je omogućilo utvrđivanje većeg broja obitelji s oboljelim srođnicima te su definirana klinička obilježja [14].

Stanje je definirano nazivom FIPA jer terminologija točno opisuje klinički nalaz i u skladu je s nekim drugim nasljednim tumorskim bolestima endokrinih žlijezda poput familijarnog izoliranog hiperparatireoidizma, familijarnog medularnog karcinoma štitnjače [13].

U obitelji s FIPA-om većinom su 2 – 3 oboljela srodnika. Prema istraživanju Dalyja i suradnika, samo 2% pituitarnih adenoma odnosi se na FIPA-u, ali za utvrđivanje stvarne prevalencije potrebne su veće epidemiološke studije [14].

Klinička obilježja FIPA-e

Do danas je opisano 211 obitelji oboljelih od FIPA-e preciznošću koja pruža mogućnost za daljnju analizu. Podijeljene su u 127 (60,2%) homogenih i 84 heterogene obitelji. U homogenim obiteljima, gdje svi srodnici imaju istu vrstu tumora, somatotropinomi i prolaktinomi čine 90%, a nefunkcionalni pituitarni adenomi 7,2% slučajeva i najčešći su od ostalih vrsta tumora. U heterogenim obiteljima, u kojima srodnici imaju različite vrste tumora, prisutno je 11 različitih kombinacija pituitarnih adenoma. Ipak kombinacije somatotropinom/prolaktinom i somatotropinom i/ili prolaktinom s nefunkcionalnim adenomom prevladavaju i čine gotovo 90% slučajeva [13].

Bolesnici s FIPA-om dijagnosticiraju se u prosjeku četiri godine ranije od bolesnika sa sporadičnim pituitarnim adenomom [14]. U svakoj novoj generaciji bolest se klinički manifestira ranije, u prosjeku 20 godina ranije u usporedbi s prethodnom generacijom. To se posebno odnosi na homogene FIPA obitelji neovisno o vrsti pituitarnog adenoma [14]. Vjerojatno je to posljedica i s vremenom sve boljih dijagnostičkih metoda, primjerice neuroradioloških, kao i sve veće svijesti o bolesti u medicinskoj zajednici [13].

Prema učestalost pojedinih vrsta adenoma najzastupljeniji je prolaktinom (37,5%), potom slijede somatotropinom (35%), nefunkcionalni adenom (14,5%), somatolaktotropinom (6,4%), Cushingova bolest (2,9%), gonadotropinomi (2,0%), plurihormonalni tumori (1,2%) i tireotropinomi (0,5%) [14,15,16]. Uspoređujući ih sa zastupljenošću pojedinih vrsta pituitarnih adenoma u općoj po-

pulaciji, vidljivo je da se prolaktinom u FIPA obiteljima, iako i nadalje prednjači, javlja znatno rjeđe nego u općoj populaciji (37,5 vs. 66%). Somatotropinomi su zastupljeniji u FIPA-i nego u općoj populaciji (35 vs 13%). U okviru FIPA-e prolaktinomi se većinom prezentiraju u žena prije menopauze i većinom se radi o mikroadenomima, te se time ne razlikuju od sporadičnih prolaktinoma. Malo je muškaraca koji se u okviru FIPA-e prezentiraju s prolaktinomom, i tada se obično radi o makroprolaktinomu. Prolaktinom unutar heterogene FIPA-e znatno je agresivnijeg tijeka u odnosu na sporadični prolaktinom te je skloniji širenju u supraselarni prostor i prema kavernožnom sinusu. Somatotropinomi unutar FIPA-e podjednako su zastupljeni u homogenim i heterogenim obiteljima. Bolesnici s akromegalijom unutar homogene FIPA-e odgovaraju prethodnoj terminologiji izoliranog familijarnog somatotropinoma te su, kao i oni, veći i ranije započinju. Nefunkcionalni pituitarni adenomi obično se javljaju u heterogenim FIPA obiteljima, započinju u mlađoj dobi i češće su invazivnijeg karaktera u odnosu na sporadične pituitarne adenome iste vrste. FIPA obitelji s Cushingovom bolešću, TSH adenomom i gonadotropinomima jako su rijetke te se ne mogu usporediti sa sporadičnim pituitarnim adenomima. Udruženi su obično s drugim vrstama adenoma u heterogenim obiteljima, ali ima opisa i u homogenih obitelji [13,14].

Kada govorimo o spolnoj zastupljenosti osoba s FIPA-om, bolesti je učestalija u žena (62%), što nije začuđujuće kad se ima na umu da je prolaktinom najzastupljeniji fenotip i čini gotovo 40% svih FIPA tumora [5].

FIPA se nasljeđuje autosomno dominantno, ali s vrlo varijabilnom penetracijom.

Mutacija AIP gena

Vierimaa i suradnici 2006. godine utvrdili su mutaciju AIP gena odgovornog za razvoj FIPA-e [17]. Gen se sastoji od šest eksona i lociran je na kromosomu 11g13.3. Odgovorni gen kodira AIP protein – interaktivni protein za aril hidrokarbonski receptor koji je sastavljen od 330 aminokiselina. Način na koji AIP mutacija dovodi do pituitarnog adenoma nije u cijelosti razjašnjen. Uz mutaciju dolazi do produkcije okrnjenog AIP proteina s gubitkom tetratrikopeptidne ponavljajuće domene (TPR domena) i završnog heliksa koji čine C-terminalni dio važan za interakciju s drugim proteinima kao što su toplinski šok protein 90 (hsp90), aril hidrokarbonski receptor i fosfodiesteraze PDE4A5 i PDE2A [9]. U tumorskom tkivu, osim do AIP mutacije, dolazi i do gubitka heterozigotnosti na AIP lokusu te time i do potpunog gubitka funkcije normalnog alela, što predstavlja drugi udar u okviru Knudsonova modela dvostrukog udara [5,13,18].

AIP gen uvršten je u skupinu tumor supresorskih gena. Izraženost divljeg tipa AIP-a u humanim fibroblastima i pituitarnim stanicama smanjuje proliferaciju stanica, što se gubi mutacijom [19].

Do danas je u 215 bolesnika s pituitarnim adenomima dokazana mutacija AIP gena i poznato je 70 različitih mutacija [13]. Do sada nije utvrđena poveznica između genotipa i fenotipa u odnosu na dob početka bolesti, vrstu tumora ili penetrantnost. Najčešće su AIP mutacije – p.R304X, p.Q14X, p.R271W i p.R304Q. Neke od njih smatraju se osnovnim ili temeljnim mutacijama za pojedinu naciju. Takve mutacije utvrđene su u Finskoj, Irskoj i Italiji i sežu mnoga stoljeća unatrag [13].

Najpoznatiji i u znanstvenoj literaturi najbolje dokumentirani slučaj gigantizma, koji je ujedno poslužio i za utvrđivanje jedne od temeljnih mutacija, onaj je Charlesa Byrnea, diva rođenog u irskoj provinciji Ulster 1761. godine. Tijekom djetinjstva ubrzano je rastao i u kasnim adolescentskim godinama nastupao je kao ulični zabavljač. Umro je u 22. godini života, a njegov kostur, 231 cm dug, došao je u vlasništvo kirurga Johna Huntera, a potom je izložen u Muzeju *Hunterian* u Londonu. Godine 1909. Harvey Cushing na njegovoj je lubanji prikazao uvećano ležište hipofize izводеći zaključak da je gigantizam bio posljedica pituitarnog adenoma. Godine 1980. učinjena RTG snimka šake i zapešća pokazala je otvorene epifizne pukotine i koštanu dob od 17 godina u trenutku smrti, pri kronološkoj dobi od 22 godine. Potom su Chahal i suradnici 2010. godine iz zuba irskog diva izolirali DNA i potvrdili AIP mutaciju. Trenutačno u Sjevernoj Irskoj žive četiri obitelji s akromegalijom, gigantizmom ili prolaktinomom u okviru FIPA-e i nositelji su iste mutacije, odnosno haplotipa s mutiranim genom kao i irski div. Uz pomoć matematičke koalescentne teorije utvrđeno je da je njihov zajednički predak živio oko 57 – 66 generacija, odnosno 1.425 – 1.650 godina ranije. Broj nositelja te mutacije među trenutačno živim potomcima mogao bi biti i nekoliko stotina. Ista mutacija prisutna je u talijanskim obiteljima iz pokrajine Lacij. U Finskoj je temeljna mutacija p.Q14X. Prisutna je u obiteljima koje trenutačno žive na području od oko 200 km², a ista genska osnova potvrđena je i u diva iz 18 stoljeća [6,20].

Klinička obilježja FIPA-e uzrokovane mutacijom AIP gena

Unutar 211 FIPA obitelji mutacija AIP gena dokazana je u njih 43 ukazujući na uzročnu povezanost od 20,4%. Veća je učestalost mutacija u homogenim (22,8%) nego u heterogenim (16,7%) FIPA obiteljima. Najčešće je mutacija AIP gena prisutna u homogenim obiteljima s akromegalijom (36,1%), dok do danas mutacija

AIP gena nije dokazana u homogenim obiteljima s prolaktinomom, Cushingovom bolešću ili gonadotropinomom [13].

U sporadičnih pituitarnih adenoma AIP mutacija prisutna je u manje od 4% bolesnika, stoga probir na AIP mutaciju u bolesnika s nefamilijarnim oblicima pituitarnih adenoma nije učinkovit [13,21]. Ako se AIP mutacija određuje u ne-selekcioniranoj grupi bolesnika s pituitarnim adenomima, bit će prisutna u 0 – 3,6% bolesnika. Međutim, ako se AIP mutacija određuje u sporadičnih bolesnika ali u specifičnim grupama, onima u dobi < 30 godina i s makroadenomima, onda je učestalost AIP mutacije 11,7% , dok u pedijatrijskoj populaciji (dob < 18 godina) raste na 20,5%. U toj skupini AIP mutaciju ima 13% somatotropinoma, 11,5% prolaktinoma i 6,3% nefunkcionalnih pituitarnih adenoma [22].

Do danas je AIP mutacija potvrđena u 215 bolesnika s pituitarnim adenomima. Od toga je somatotropinoma 132, somatolaktotropinoma 19, prolaktinoma 29, nefunkcionalnih pituitarnih adenoma 13, Cushingove bolesti 4, tireotropinoma i gonadotropinoma 1 te 1 plurihormonalni tumor. U AIP mutaciji većinom su zastupljeni muškarci (61,2%) i većinom se radi o makroadenomima (88,3%). Većina ih se javlja u okviru FIPA-e (68,2%). U nositelja mutacije bolest započinje i dijagnoza se postavlja u ranijoj životnoj dobi. Prije 30. godine života dijagnosticirano je 78,0% bolesnika, a samo njih 11,5% u dobi između 30. i 40. godine. Gigantizam je registriran u više od 1/3 somatotropinoma (36%) i na njega otpada četvrtina svih AIP mutacija do danas [23].

Osnovna klinička obilježja pituitarnih adenoma povezanih s AIP mutacijom njihova je veličina i invazivnost te rani početak, a to pridonosi lošijem ishodu liječenja. U bolesnika s AIP mutacijom češće su potrebna i 2 ili 3 kirurška zahvata tijekom liječenja, za razliku od bolesnika bez mutacije (22 vs 6%). Učinak terapije somatostatinskim analogom na razinu HR i IGF I kao i na veličinu tumora slabiji je u bolesnika s AIP mutacijom nego u kontrolnih ispitanika. Razlog slabijeg odgovora na terapiju za sada je nepoznat [23,24]. Nedavni rad Chahala i suradnika ukazuje na moguć mehanizam pomoću transkripcijskih faktora cinkovih prstiju ZAC1, čija je razina značajna u normalnoj hipofizi, dok uz pituitarnim adenom izostaje [25].

Unatoč rasprostranjenosti AIP-a u različitim tkivima, do danas nije zabilježen tumor drugih organa ili tkiva u osoba s dokazanom mutacijom. Za sada nije zabilježena ni samo somatska AIP mutacija u pituitarnog adenoma ili u bilo kojem drugom tumoru [26].

Oko 80% FIPA obitelji nema dokazanu mutaciju. U njih je klinički fenotip raznolikiji: mogu uključivati somatotropinome, prolaktinome, nefunkcionalne pituitarne adenome, a primarno se radi o makroadenomima. U trenutku otkriva-

nja bolesti bolesnici su stariji i u većem dobnom rasponu (srednja dob prosječno 40 god, raspon 12 – 73 g.). Pretpostavlja se da je u tih obitelji prisutna veća genetska heterogenost, a pojavnost bolesti niža nego u bolesnika s AIP mutacijom [27]. Genetski uzrok u tih obitelji za sada je nepoznat. Nekoliko je genskih lokusa u razmatranju, poput 2p16, 3p28, 4q32, 8q12, 19q13 i 21q22, ali nije poznato o kojem bi se konkretnom genu radilo. S druge strane, penetrantnost AIP mutacije i u najvećih opisanih obitelji svega je 30%, što također upućuje na mogućnost genetskih ili okolišnih modificirajućih faktora [5].

Probir osoba na AIP gen

Zbog slabe penetrantnosti gena, pojavnost bolesti u AIP pozitivnih obitelji varijabilna je i u prosjeku iznosi 15 – 30% (u rasponu 10 – 80%). Nema službenih smjernica za genetsko testiranje na AIP gen, ali – prema dosadašnjim spoznajama – potrebno ga je provoditi u bolesnika s pituitarnim adenomom bez drugih pridruženih osobina koje bi upućivale na MEN 1 ili Carneyev kompleks u sljedećim slučajevima [27]:

- 1) ako je obiteljska anamneza pozitivna na pituitarni adenom, oko 20% ispitanika imat će AIP mutaciju; mala je vjerojatnost da će se mutacija utvrditi u obiteljima samo s mikroprolaktinomom;
- 2) ako je adenom u dječjoj dobi (< 18 godina) – oko 20% ispitanika imat će AIP mutaciju; vjerojatnost je veća uz somatotropinom i prolaktinom, a manja uz Chushingovu bolest i nefunkcionalni pituitarni adenom. Potrebno je naglasiti da je u djece sa somatotropinomom ili prolaktinomom potrebno i testiranje na MEN1 gen;
- 3) ako je somatotropni ili laktotropni makroadenom u dobi do 30 godina – prisutnost AIP mutacije očekuje se u oko 11% ispitanika.

Trenutačne preporuke o nadzoru članova obitelji s AIP mutacijom, bilo da su poznati nositelji AIP mutacije bilo da se ona samo pretpostavlja, uključuju [27]:

- 1) u djece (≥ 4 godine) – godišnje mjerenje visine i težine te izračun brzine rasta i procjena stupnja pubertetskog razvoja; godišnje određivanje razine PRL i IGF I, a prema kliničkoj procjeni i drugih hormona; preporučuje se da se učini MR selarnog područja u dobi od oko 10 godina i da se potom ponavlja svakih pet godina uz urednu kliničku sliku i uredan hormonalni status.
- 2) u odraslih – bazalna klinička procjena, hormonalni status i MR selarnog područja, a potom godišnje ponoviti hormonalni status; do dobi od 30 godina MR selarnog područja ponavljati svakih pet godina ako je klinički i

hormonalni status uredan, a nakon toga neuroradiološke kontrole provoditi rjeđe; prema trenutačnim spoznajama, nakon 50. godine razvoj pituiranog adenoma u AIP pozitivnim obiteljima vrlo je rijedak te se predviđene pretrage mogu provoditi rjeđe.

Tijekom praćenja FIPA obitelji utvrđeni su i pojedinci s nefunkcionalnim pituitarnim mikroadenomima koji su vjerojatno incidentalomi, ali i te osobe zbog prisutne mutacije treba nadzirati [20,27].

Zaključak

Pituitarni adenomi, a time i somatotropinom, rijetko se razvijaju u djece i adolescenata. Međutim upravo u toj dobnoj skupini bolest češće ima familijaran karakter i dio je nasljednih sindroma poput MEN1 ili 4, Carneyeva kompleksa ili FIPA-e. Proučavanje genetskih uzroka tih stanja osnova su za daljnja istraživanja molekularnih mehanizama uključenih u patogenezu endokrinih tumora. Za kliničara ti tumori zaslužuju posebnu pažnju jer se javljaju rano i imaju teži klinički tijek, a potpuna etiološka dijagnoza otvara mogućnost otkrivanja bolesti u ranoj fazi i u drugih članova obitelji.

Literatura

1. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: an update in their diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(4):563-574.
2. Laws ER, Scheithauer BW, Groover RV. Pituitary adenoma in childhood and adolescence. *Prog Exp Tumor Res* 1987; 30:359-61.
3. Keil MF, Stratakis CA. Advances in the diagnosis, treatment and molecular genetics of pituitary adenomas in childhood. *US Endocrinol* 2009; 4(2):81-85.
4. Root AW, Diamond FB. Overgrowth syndromes: Evaluation and management of the child with excessive linear growth. U: Lifshitz F ur. *Pediatric endocrinology*, 5. izdanje, Informa Helthcare USA, Inc. 2007; 163-195.
5. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics* 2012; 67(S1):37-41.
6. Herder WW. Familial gigantism. *Clinics* 2012; 67(S1):29-32.
7. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P i sur. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997 Apr 18;276(5311):404-7.
8. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM i sur. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4776-80.
9. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. Genetic, molecular and clinical features in familial isolated pituitary adenomas. *Horm Res* 2009; 71(suppl 2):116-122.

10. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the “complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas” (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3860-5.
11. Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary* 2006; 9(3):203-9.
12. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs α mutations: analysis of 113 patients with sings of McCune-Albright syndrome – a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2107-2113.
13. Beckers S, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gen. *Endocr Rev* 2013; 34:239-277.
14. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Cicarelli A i sur. Clinical characterisation of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3316-3323.
15. Daly AF, Petrossians P, Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:67-69.
16. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:371-382.
17. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R i sur. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006; 312:1228-1230.
18. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:419-427.
19. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J i sur. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2390-2401.
20. Chahal HS, Stals K, Unterlader M i sur. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Engl J Med* 2011; 364:43-50.
21. Georgitsi M, De Menis E, Cannavo S i sur. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas. *Clinic Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:621-627.
22. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF i sur. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:509-515.
23. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P i sur. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germline AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E373-E383.
24. Nozieres C, Berlier P, Dupuis C i sur. Sporadic and genetic forms of pediatric somatotropinomas: a retrospective analysis of seven cases and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:67.
25. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA i sur. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E1411-E1420.

26. Georgitsi M, Karhu A, Winquist R i sur. Mutation analysis of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene in colorectal, breast, and prostate cancers. *Br J Cancer* 2007; 96:352-356.
27. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas – who should be tested for AIP mutations? *Clinic Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:351-356.

Summary

Somatotropinomas in Childhood with an Emphasis on Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA)

The occurrence of pituitary adenomas among children and adolescent patients is rare and therefore accurate information regarding the prevalence and incidence of these tumors is lacking. Adrenal corticotrophic hormone (ACTH)-producing adenomas are the most common functional pituitary adenomas in childhood, before puberty. The second most frequently found functional pituitary adenomas are GH- and/or prolactin (PRL)-secreting. During the puberty and adolescence they become the most frequent type of pituitary adenomas as they are among adults. Presumably they arise after clonal expansion of one mutated cell, and molecular analysis has determined many genetic and epigenetic abnormalities that could be causal or supporting contributors in development of pituitary adenomas.

Pituitary adenomas most often occur sporadically and are rarely a result of germline mutations leading to familial occurrence. In contrast to sporadic pituitary adenomas which are rare in children and adolescents, inherited pituitary adenomas typically occur in this age group. These tumors present within the setting of multiple endocrine neoplasia type 1, Carney complex and familial isolated pituitary adenomas.

Although they are histologically benign, pituitary adenomas, including somatotropinomas, can cause significant morbidity due to their size, localisation and effect on pituitary function particularly in children who are developing. This effect is emphasized in familial pituitary adenomas because of their occurrence early in life and more aggressive clinical course with dominantly poor response to usual treatment methods.

In this review I will assess the current knowledge about childhood somatotropinomas with an emphasis on familial isolated pituitary adenoma (FIPA).

Keywords: somatotropinomas; children; familial isolated pituitary adenoma

POREMEĆAJI KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA KOD BOLESNIKA S AKROMEGALIJOM

¹Maja Čikeš, ²Nina Jakuš, ³Tina Dušek, ⁴Davor Miličić, ⁵Darko Kaštelan

Sažetak

Višak hormona rasta u akromegaliji stimulira rast raznih tkiva, a budući da miociti posjeduju receptore za hormon rasta i IGF-1, njihov višak u akromegaliji dovodi do razvoja specifične akromegalijske kardiomiopatije.

Prvi stupanj akromegalijske kardiomiopatije susreće se u mladih bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, a karakterizira ga hiperkinetska lijeva klijetka, porast kontraktilnosti i minutnog volumena te smanjen periferni vaskularni otpor. Drugi stupanj obuhvaća koncentričnu ili ekscentričnu hipertrofiju lijeve klijetke, poremećaj dijasboličke funkcije u mirovanju te oslabljenu srčanu funkciju tijekom opterećenja. Ako ostane neliječena, akromegalija može dovesti do posljednjeg stadija kardiomiopatije: bolesti srčanih zalistaka te oslabljene sistoličke i dijasboličke funkcije s niskim minutnim volumenom i u mirovanju, što može uzrokovati kongestivno zatajivanje srca. Uz razvoj specifične kardiomiopatije, čimbenici rizika udruženi s akromegalijom poput arterijske hipertenzije, dislipoproteinemije, šećerne bolesti i periferne inzulinske rezistencije dovode do činjenice da je zahvaćenost kardiovaskularnog sustava među glavnim uzrocima povećanog morbiditeta i mortaliteta u akromegaliji.

Ključne riječi: akromegalija; akromegalijska kardiomiopatija; hipertrofija lijeve klijetke; funkcija lijeve klijetke; kardiovaskularna zahvaćenost; kardiovaskularni rizik

- ¹ Dr. sc. Maja Čikeš, dr. med., specijalist interne medicine, kardiolog, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar *Zagreb*, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: maja.cikes@gmail.com
- ² Nina Jakuš, dr. med., specijalist interne medicine, kardiolog, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar *Zagreb*, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: nina.jakush@gmail.com
- ³ Dr. sc. Tina Dušek, dr. med., specijalist interne medicine, kardiolog, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za endokrinologiju, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar *Zagreb*, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: tdusek@mef.hr
- ⁴ Akademik Davor Miličić, dr. med., specijalist interne medicine, kardiolog, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar *Zagreb*, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: dmilicic@mef.hr
- ⁵ Prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med., specijalist interne medicine, kardiolog, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za endokrinologiju, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar *Zagreb*, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: darko.kastelan@gmail.com

Hormon rasta, IGF-1, miociti i kardiovaskularni sustav

Povećano lučenje hormona rasta (HR) u akromegaliji stimulira rast raznih tkiva. Miociti, kao i stanice krvnih žila, posjeduju receptore za HR i njegov tkivni efektor, IGF-1 (od engl. *Insulin-like Growth Factor-1*) [1]. Uz učinak na promicanje rasta i metabolički učinak, HR ima važnu ulogu u razvoju srca te očuvanju građe i funkcije u odrasloj dobi [2]. Bazična istraživanja dokazala su da IGF-1 uzrokuje hipertrofiju uzgojenih miocita štakora [3] i odgađa apoptozu srčanih stanica [4]. Nadalje, dokazano je da IGF-1 povećava sintezu proteina i veličinu miocita *in vitro* [5] te sintezu kolagena od strane fibroblasta [6], dok HR povećava stupanj depozita kolagena u srcu [7]. U kontekstu navedenih promjena na staničnoj razini, morfologija i funkcija srca u bolesnika s akromegalijom izmijenjene su uslijed kroničnog viška HR i IGF-1 koji dovode do specifične akromegalijske kardiomiopatije [2].

Utjecaj HR/IGF-1 na kardiovaskularni sustav višestruk je: intravenska primjena HR u zdravih dobrovoljaca pojačava protok krvi uz smanjenje sistemske vaskularne rezistencije [8], a pretpostavlja se da su navedene promjene posljedica stimulacije endotelne funkcije preko dušičnog oksida [8]. Nadalje, u bolesnika sa zatajivanjem srca dokazano je da infuzija IGF-1 povećava minutni volumen i smanjuje sistemska vaskularna rezistencija unutar otprilike 2 sata, a sličan učinak ima i HR nakon 24 sata, uz usporedni porast IGF-1 [9]. Navedeni podatci ukazuju na potentan, akutni funkcijski učinak IGF-1 na kardiovaskularni sustav [10].

Kardiovaskularni čimbenici rizika u akromegaliji

Uz razvoj specifične kardiomiopatije, čimbenici rizika udruženi s akromegalijom poput arterijske hipertenzije, dislipoproteinemije, šećerne bolesti i periferne inzulinske rezistencije dovode do činjenice da je zahvaćenost kardiovaskularnog sustava među glavnim uzrocima povećanog stupnja morbiditeta i mortaliteta u akromegaliji [11].

Arterijska hipertenzija javlja se rano u tijeku bolesti s prevalencijom od oko 35% [12], te je neovisna o trajanju bolesti [13]. Na jasnu vezu između izloženosti visokim razinama HR-a ili IGF-1 i hipertenzije ukazuje bitna redukcija krvnoga tlaka nakon liječenja akromegalije, bilo kirurški, bilo medikamentno, bilo radioterapijom [14]. U akromegaliji se dominantno bilježi porast dijastoličkog tlaka, a pozitivna obiteljska anamneza za hipertenziju rjeđe je prisutna [15]. Nekoliko je objašnjenja za porast tlaka u akromegaliji. Osnovni je mehanizam ekspanzija volumena plazme poticanjem bubrega na zadržavanje natrija pod utjecajem HR-a [11], dok IGF-1 pridonosi retenciji tekućine inhibirajući natriurezu uzrokovanu

atrijskim natriuretskim peptidom [16]. Nadalje, kronična izloženost povišenim razinama HR-a i IGF-1 dovodi do rasta glatkih mišićnih stanica krvnih žila, a time i do porasta vaskularne rezistencije, čime se objašnjava češći porast dija-stoličkog tlaka [17]. Razvoj hipertenzije povezan je i sa smanjenom inzulinskom osjetljivošću u akromegaliji [18]. Smatra se da visoke doze inzulina, uzrokovane povišenom razinom HR-a, povišuju vrijednosti krvnog tlaka stimulacijom ap-sorpcije natrija u bubrezima i aktivnosti simpatičkog živčanog sustava. Također, poznato je da inzulin stimulira osovinu RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron sustav) te rast vaskularnih glatkomišićnih stanica, dok je inzulinska rezistencija povezana sa smanjenom proizvodnjom dušičnog oksida, što vodi do poremećaja vazodilatacije [19]. Višak HR-a očituje se i u karakterističnim jednolikim 24-sat-nim razinama noradrenalina te „ravnom“ cirkadijanom profilu krivulje 24-sat-nog krvnog tlaka, a obje promjene nestaju liječenjem akromegalije [20]. Također je dokazano da epizode apneje u snu, koje su učestale u akromegaliji, pridonose „ravnom“ profilu krivulje 24-satnog tlaka [21]. Takav *non-dipper* profil također sugerira povišeni kardiovaskularni rizik.

U bolesnika s akromegalijom nerijetko se nalazi poremećen metabolizam lipida, s naznačeno aterogenim profilom lipoproteina. Razine ukupnog koleste-rola variraju od povišenih preko sniženih do normalnih, no gotovo su uvijek povišene vrijednosti triglicerida, apolipoproteina B (apo-B), lipoproteina niske gustoće (LDL-a) i slobodnih masnih kiselina, te snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) [22]. Također se opisuju manje, tj. gušće LDL čestice u usporedbi s kontrolnim ispitanicima te veća razina oksidiranih LDL čestica, koja je važan pokazatelj stvaranja aterosklerotskih plakova. Takav lipidni profil jasno upućuje na pojačanu sklonost razvoju ateroskleroze u bolesnika s akromegalijom te povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

U nekoliko istraživanja proučavane su rane vaskularne promjene u bolesnika s akromegalijom, uglavnom mjerenjem dilatacije uzrokovane protokom (FMD, engl. *Flow-mediated Dilation*) u brahijalnoj arteriji te odnosom debljine intime i medije (IMT, engl. *Intima-media-thickness*) zajedničke karotidne arterije. Nađeno je da je FMD u akromegaličnim bolesnika bitno niža u usporedbi s kontrolama, što suge-rira da visoka razina HR-a direktno utječe na endotelnu disfunkciju [23]. U drugoj studiji [24] uspoređivao se karotidni IMT te je nađeno da bolesnici s neliječenom akromegalijom imaju viši IMT u odnosu na liječene bolesnike i zdrave kontrole te bitno smanjen FMD, dok se obje vrijednosti nisu razlikovale u liječenih bolesnika i kontrola. Ti rezultati sugeriraju neovisnu ulogu HR-a u funkcijskim i morfološkim nepravilnostima te činjenicu da supresija razina HR i IGF-1 pozitivno utječe na va-skularne promjene u akromegaličnim bolesnika. Dokazano je i da liječenje akrome-

galije ne mijenja vrijednosti karotidnog IMT-a, dok su vrijednosti FMD-a bile bitno niže u bolesnika s aktivnom bolešću u usporedbi s liječenim bolesnicima [25]. Navedeno sugerira reverzibilnost endotelne disfunkcije u akromegaliji, dok je intimalno zadebljanje neovisno o liječenju, stoga se smatra ireverzibilnom promjenom.

Karakteristike akromegalijske kardiomiopatije i zahvaćenosti srca u akromegaliji

Osnovne patohistološke promjene u akromegaliji obuhvaćaju intersticijsku fibrozu, pojačano odlaganje kolagena u izvanstanični prostor, poremećaj građe miofibrila te područja monocitne nekroze i limfomononuklearne infiltracije te postupno narušavaju arhitekturu cijelog organa dovodeći do razvoja specifične kardiomiopatije [26].

Istraživanja su pokazala da je prevalencija hipertrofije LK viša u bolesnika starijih od 50 godina, sugerirajući da su starenje i dugotrajna izloženost visokim razinama HR i IGF-1 važni čimbenici u razvoju kardiomiopatije [27], međutim kardiomiopatija se pojavljuje i u mlađoj populaciji [28]. Nekoliko studija dokazalo je da do razvoja akromegalijske kardiomiopatije može doći i bez prisutnosti tipičnih kardiovaskularnih čimbenika rizika [28], no istovremeno postojanje komorbiditeta poput hipertenzije, šećerne bolesti i dislipidemije ubrzava progresiju srčanih komplikacija [29]. Nadalje, specifičnost zahvaćenosti srca u akromegaliji potkrepljuju i dokazi o znatnom smanjenju hipertrofije i oporavku srčane funkcije uslijed farmakološke supresije HR i IGF-1 okreotidom i lantreotidom [2], dok je nedostatak HR-a povezan sa smanjenom masom lijeve klijetke (LK) i smanjenjem indeksa kontraktilnosti srca [30]. Viša prevalencija akromegalijske hipertrofije LK u bolesnika s hipertenzijom i intolerancijom glukoze naglašava važnost striktno kontrole krvnog tlaka i hiperglikemije uz učinkovitu supresiju hipersekrecije HR-a i IGF-1 za postizanje optimalnih rezultata liječenja akromegalije [29].

Prvi stupanj akromegalijske kardiomiopatije najčešće se susreće u mladih bolesnika s kratkim trajanjem bolesti te ga karakterizira hiperkinetska LK, porast kontraktilnosti i minutnog volumena te smanjen periferni vaskularni otpor [2]. Drugi stupanj, u kojem se ujedno i postavlja dijagnoza akromegalijske kardiomiopatije u većine odraslih bolesnika, obuhvaća koncentričnu ili ekscentričnu hipertrofiju LK, poremećaj dijsoličke funkcije u mirovanju te oslabljenu srčanu funkciju tijekom fizičkog opterećenja. Karakteristična je i činjenica da u tom stupnju akromegalijske kardiomiopatije nije riječ o hipertrofijskom remodeliranju, tj. kompenzatornoj hipertrofiji, s obzirom na to da do hipertrofije dolazi bez porasta stresa na stijenku

klijetki (engl. *wall stress*) [31]. Posljedično, stres na stijenku može biti i smanjen. Ako ostane nedijagnosticirana ili neliječena, akromegalija može dovesti do trećeg, posljednjeg stadija zahvaćanja srca tom bolesti: bolesti srčanih zalistaka i oslabljene sistoličke i dijasoličke funkcije s niskim minutnim volumenom čak i u mirovanju, što ponekad može uzrokovati kongestivno zatajivanje srca [27].

Patogeneza zahvaćenosti srčanih zalistaka u akromegaliji još je uvijek nejasna, a smatra se da HR pojačava ekspresiju matriks metaloproteinaza s posljedičnom disregulacijom matriksa [14]. Promjene poput fibroze, tj. fibroskleroze anulusa i/ili kuspisa, ponajprije zahvaćaju mitralni i/ili aortni zalistak, ponekad i uz zadebljanje kuspisa i kalcifikacije, a opisuje se i proširenje aorte [32]. Najčešće su posljedične greške mitralna i aortna regurgitacija [32]. Promjene na mitralnom i aortnom zalistku nađene su u 19% bolesnika podvrgnutih obdukciji [26], dok je u novijem istraživanju bolesnika s akromegalijom aortna regurgitacija bila prisutna u 30% bolesnika (7% u kontrolnoj skupini), a mitralna regurgitacija u 5% bolesnika i nijednog kontrolnog ispitanika [33]. Navedeno istraživanje potvrdilo je povećanu prevalenciju regurgitantnih valvularnih lezija u akromegaliji te je dokazalo znatan učinak duljine trajanja bolesti na zahvaćenost srčanih zalistaka [33]. Konačno, u istraživanju utjecaja terapije analogima somatostatina, tijekom jednogodišnjeg praćenja nije zabilježena bitnija razlika u incidenciji bolesti srčanih zalistaka te se zaključuje da, za razliku od revezibilnosti hipertrofije LK, farmakološka terapija samo sprječava daljnje pogoršanje postojeće bolesti zalistaka [34].

Obdukcije bolesnika s akromegalijom dokazale su koronarnu bolest u 11% bolesnika, 15% bolesnika imalo je prethodni infarkt miokarda, a 24% prisutnost aortoskleroze [35]. Novije studije MSCT koronarografijom pružaju proturječne rezultate o kalcijском bodovanju i riziku za koronarnu bolest u akromegaliji: unatoč nekoliko istraživanja koja su zabilježila povišenu prevalenciju aterosklerotskih čimbenika rizika i vaskularnih abnormalnosti u bolesnika s akromegalijom, podatci su još uvijek ograničeni te su u procjeni dugoročnog rizika za koronarnu bolest potrebne daljnje prospektivne studije [14].

Poremećaji srčanog ritma često se bilježe u bolesnika s akromegalijom. Pojava kompleksnih ventrikulskih poremećaja ritma opisana je kod 48% bolesnika s akromegalijom [36], a područja fibroze miokarda mogla bi predstavljati izvorište aritmija. Kasni potencijali, koji se povezuju s povišenim rizikom nagle srčane smrti, zabilježeni su u jednom istraživanju u čak 56% bolesnika s aktivnom akromegalijom [37]. Ostali češći poremećaji srčanog ritma u akromegaliji uključuju paroksizmalnu atrijsku fibrilaciju, paroksizmalnu supraventrikulsku tahikardiju i bolest sinusnog čvora, a javljaju se osobito tijekom fizičkog opterećenja [36].

Učinci liječenja akromegalije na rizične čimbenike i kardiovaskularnu patologiju

Bolesnici s akromegalijom imaju u prosjeku 10 godina kraće preživljenje od opće populacije te 2 – 3 puta veću smrtnost uzrokovanu kardiovaskularnim i respiratornim bolestima, koja korelira sa serumskim vrijednostima HR-a [38], što čini terapijsku supresiju hipersekrecije HR i IGF-1 iznimno bitnom.

Trenutno dostupne mogućnosti liječenja akromegalije uključuju kirurško liječenje, radioterapiju te farmakološko liječenje somatostatinskim analogima (SSA), agonistima dopamina, a u posljednje vrijeme i antagonistima HR-receptora i pegvisomantom (PEG).

Mnoge studije potvrđuju znatno smanjenje kardiovaskularnih čimbenika rizika te redukciju morfoloških i funkcijskih poremećaja srca nakon transsfenoidne adenektomije. Uočeno je znatno smanjenje prevalencije dijabetesa – nakon adenektomije ciljana se skupina više nije razlikovala od opće populacije [39]. Također, uočen je povoljan učinak na razine lipoproteina (redukcija VLDL-a, lipoproteina A, triglicerida te porast HDL-a) [40]. Nalazi se i poslijeoperacijsko poboljšanje srčane funkcije (smanjenje indeksa mase LK, poboljšanje dijastoličke funkcije te poboljšanje ejekcijske frakcije LK) [14].

Podtipovi somatostatinskih receptora dokazani su u tkivu pretklijetki i klijetki, a različiti podtipovi receptora zabilježeni su u miocitima i srčanim fibroblastima. Dokazavši da ljudski srčani fibroblasti mobiliziraju intracelularni kalcij u odgovoru na somatostatin, potvrđena je ekspresija funkcijskih somatostatinskih receptora na površini stanice [16]. Od medikamentne terapije stoga se često koriste analozi somatostatina (SSA), koji se povezuju sa znatnim poboljšanjem srčane funkcije (redukcija hipertrofije LK s poboljšanjem dijastoličke i sistoličke funkcije [14]) te smanjivanjem nekih kardiovaskularnih rizika. Također, SSA se povezuju i s normalizacijom srčanog ritma i frekvencije te pozitivnim učinkom na hipertenziju [14] i lipidni profil [22]. Učinak na glikemiju je dvojak – novija studija dokazala je da lantreotid u većine bolesnika ne djeluje na razine glukoze [41], dok je učinak oktreotida nejasan jer poboljšava inzulinsku osjetljivost, ali i inhibira sekreciju inzulina [14]. Neke studije navode bitno pogoršanje podnošljivosti glukoze uz SSA, što ukazuje na potrebu za striktnom kontrolom glikemije te uvođenjem inzulina ili oralnih sekretagoga inzulina u slučaju razvoja dijabetesa za vrijeme provođenja terapije SSA-om [14].

Noviji je lijek na tržištu pegvisomant (PEG). Uglavnom se primjenjuje kod bolesnika rezistentnih na prethodno kirurško liječenje i terapiju SSA-om te dijabetičara [42]. Navodi se pozitivno djelovanje na metabolizam glukoze, sniženje

sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, poboljšanje ejekcijske frakcije i dijastoličke funkcije LK, blagu redukciju IMT te značajno povećanje FMD [14].

Literatura

1. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1995; 30:825-834.
2. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994; 15:555-73.
3. Ito H, Hiroe M, Hirata Y i sur. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993; 87:1715-1721.
4. Chen DB, Wang L, Wang PH. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci*. 2000; 67:1683-1693.
5. Fuller SJ, Mynett JR, Sugden PH. Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors. *Biochem J* 1992; 282(Pt 1):85-90.
6. Butt RP, Laurent GJ, Bishop JE. Collagen production and replication by cardiac fibroblasts is enhanced in response to diverse classes of growth factors. *Eur J Cell Biol* 1995; 68:330-5.
7. Bruel A, Oxlund. Biosynthetic growth hormone increases the collagen deposition rate in rat aorta and heart. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:195-9.
8. Napoli R, Guardasole V, Angelini V i sur. Acute effects of growth hormone on vascular function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2817-20.
9. Manelli F, Volterrani M, Lorusso R, Romanelli G, Giustina A. Acute growth hormone effects in human subjects with heart failure. In: Manelli, F. Editor. *Growth hormone and the heart*. Boston: Kluwer academic Publishers; 2001; 87-96.
10. Svensson J, Tivesten A, Isgaard J. Growth hormone and the cardiovascular function. *Minerva Endocrinol*. 2005; 30:1-13.
11. Hansen TK, Moller J, Thomsen K i sur. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E1326-32.
12. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DG, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994; 41:95-102.
13. Ohtsuka H, Komiya I, Aizawa T, Yamada T. Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-I production. *Endocr J* 1995; 42:781-7.
14. Mosca S, Paolillo S, Colao A i sur. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol*. 2013; 167:1712-8.
15. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS i sur. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol* 2005; 63:470-6.
16. Moller J, Jorgensen JO, Marqvorsen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol* 2000; 52:181-6.

17. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A i sur. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension* 2004; 43:561-5.
18. Ikeda T, Terasawa H, Ishimura M i sur. Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J Int Med* 1993; 234:61-3.
19. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29:691-9.
20. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2458-67.
21. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001; 2:315-9.
22. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997; 129:59-65.
23. Baykan M, Erem C, Gedikli O i sur. Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly. *Med Princ Pract* 2009; 18:228-32.
24. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B i sur. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract* 2010; 64:39-44.
25. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A i sur. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 7:3174-9.
26. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100:41-52.
27. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-52.
28. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2777-81.
29. Colao A, Baldelli R, Marzullo P i sur. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:193-8.
30. Capalbo D, Lo Vecchio A, Farina V i sur. Subtle alterations of cardiac performance in children with growth hormone deficiency: results of a two-year prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3347-55.
31. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D i sur. Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. *Eur Heart J* 1997; 18:340-347.
32. Colao A, Spinelli L, Marzullo P i sur. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3196-201.
33. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR i sur. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:71-5.
34. Colao A, Marek J, Goth MI i sur. No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analog treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2243-8.

35. Courville C, Mason VR. The heart in acromegaly. *Arch Intern Med* 1938; 61:704-13.
36. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S i sur. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13:51-6.
37. Herrmann BL, Bruch C, Saller B i sur. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001; 55:201-7.
38. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocrine Rev* 2003; 24:272-7.
39. Stelmachowska-Banaś M, Zieliński G, Zdunowski P, Podgórski J, Zgliczyński W. The impact of transsphenoidal surgery on glucose homeostasis and insulin resistance in acromegaly. *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45:328-34.
40. Tsuchiya H, Onishi T, Mogami H, Iida M. Lipid metabolism in acromegalic patients before and after selective pituitary adenomectomy. *Endocrinol Jpn* 1990; 37:797-807.
41. Couture E, Bongard V, Maiza JC, Bennet A, Caron P. Glucose status in patients with acromegaly receiving primary treatment with the somatostatin analog lanreotide. *Pituitary* 2012; 15:518-25.
42. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR i sur. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5684-91.

Summary

Abnormalities of the Cardiovascular System in Acromegaly Patients

Growth hormone excess occurring in acromegaly stimulates the growth of various tissues. As myocytes carry receptors for growth hormone and IGF-1, their excess in acromegaly leads to a specific acromegalic cardiomyopathy.

The first stage of acromegalic cardiomyopathy, found in young patients with short disease duration, is characterized by a hyperkinetic left ventricle, increased contractility and cardiac output and reduced peripheral vascular resistance. The second stage comprises concentric or eccentric left ventricular hypertrophy, diastolic filling abnormalities at rest and impaired cardiac performance during exercise. If untreated, acromegaly may lead to end-stage heart involvement: valvular disease and impaired systolic and diastolic function with low cardiac output at rest, occasionally leading to congestive heart failure. Beside the specific cardiomyopathy, risk factors accompanying acromegaly such as arterial hypertension, dyslipoproteinaemia, diabetes mellitus and peripheral insulin resistance lead to the fact that cardiovascular abnormalities are among the major causes of increased morbidity and mortality in acromegaly.

Keywords: acromegaly; acromegalic cardiomyopathy; left ventricular hypertrophy; left ventricular function; cardiovascular abnormalities; cardiovascular risk

POREMEĆAJI SPAVANJA KOD BOLESNIKA S AKROMEGALIJOM

Barbara Barun*

Sažetak

Sindrom opstruktivne apneje u spavanju kod bolesnika s akromegalijom, ovisno o rezultatima istraživanja, javlja se učestalošću 45 – 87,5% i najčešća je respiratorna komplikacija bolesti. Mekotkivne promjene i promjene hrskavičnog i koštanog tkiva faringealnih, laringealnih i kraniofacijalnih struktura mogu dovesti do zatvaranja ekstratorakalnog dijela gornjih dišnih putova. Međutim, korelacija između cefalometrijskih parametara, hormonskog statusa i poremećaja disanja u spavanju kod bolesnika s akromegalijom, na temelju rezultata dosadašnjih istraživanja, nije jednoznačna. Liječenje sindroma opstruktivne apneje u spavanju kod bolesnika s akromegalijom provodi se na jednak način kao i u ostalih bolesnika s tim sindromom, a uključuje ponajprije primjenu CPAP-a (*continuous positive airway pressure*) uređaja. Istraživanje prevalencije sindroma nemirnih nogu kod bolesnika s akromegalijom pokazalo je bitno veću učestalost tog sindroma kod bolesnika s akromegalijom (21%) nego u kontrolnoj skupini (4%).

Cljučne riječi: akromegalija; sindrom nemirnih nogu; sindrom opstruktivne apneje

1. Uvod

Akromegalija je kronična multisistemska bolest koja nastaje uslijed prekomjernog lučenja hormona rasta (GH) i inzulinu sličnog faktora rasta tipa 1 (IGF-1) [1]. Životni vijek bolesnika s akromegalijom skraćen je za 10 godina u odnosu na opću populaciju, ponajprije zbog kardiovaskularnih komplikacija bolesti [2]. Promjene na kostima i mekotkivne promjene zbog prekomjernog lučenja hormona rasta dovode, između ostalog, i do respiratornih komplikacija i sindroma opstruktivne apneje u spavanju, što dodatno pogoršava kardiovaskularne komplikacije bolesti i dovodi do povećanog mortaliteta tih bolesnika [3]. Sindrom

* Dr. sc. Barbara Barun dr. med., specijalist neurolog, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, e-pošta: barbarabarun@gmail.com

opstruktivne apneje u spavanju, koji se, ovisno o rezultatima istraživanja, kod bolesnika s akromegalijom javlja učestalošću 45 – 87,5%. [3-6], najkarakterističnija je i načešća respiratorna komplikacija bolesti.

Poremećaji spavanja, prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (ICSD-2, 2005.), dijele se u osam velikih skupina: 1) insomnije, 2) poremećaji disanja u spavanju, 3) hipersomnije centralnog porijekla, 4) poremećaji cirkadijanog ritma, 5) parasomnije, 6) poremećaji pokreta u spavanju, 7) izolirani simptomi, fiziološke varijante i neklasificirani poremećaji, 8) ostali poremećaji spavanja [7]. Sindrom apneje u spavanju definira se prisutnošću 5 ili više epizoda apneje (redukcije protoka zraka kroz dišni put za $\geq 90\%$) ili hipopneje (redukcije protoka zraka kroz dišni put za $\geq 30\%$ uz prisutnost ili pad saturacije kisikom za $\geq 3\%$ ili elektroencefalografski dokazanog buđenja) u trajanju od minimalno 10 sekundi po jednom satu noćnog spavanja [8]. Apneje se događaju češće u položaju na leđima, a jednako tako češće su u REM fazi spavanja zbog fiziološke atonije mišića za vrijeme tog stadija spavanja. Patofiziološki razlikujemo opstruktivnu apneju u spavanju za vrijeme koje postoji napor torakalnih i abdominalnih mišića, no protok zraka izostaje zbog opstrukcije ekstratorakalnog dijela gornjih dišnih putova i centralnu apneju u kojoj nema respiratornog napora. Kombinaciju centralnih i opstruktivnih apneja kod iste osobe nazivamo sindromom kompleksne apneje u spavanju, a kombinacija odrednica centralne i opstruktivne apneje u jednom respiracijskom ciklusu zove se miješana apneja za vrijeme koje na početku udaha ne postoji respiratorni napor torakalnih i abdominalnih mišića, no nakon inicijalnog izostanka respiratornog napora u drugom dijelu udaha on se pojavljuje. Glavne su kliničke karakteristike sindroma opstruktivne apneje heteroanamnestički podatak o hrkanju i prestanku disanja u spavanju, nikturija i dnevna pospanost. Rizičnim čimbenicima za razvoj apneje u spavanju smatraju se pretilost, androidna distribucija masnog tkiva, opseg vrata (43.7 ± 4.5 cm), prekomjerna upotreba alkohola i sedativa, određene kraniofacijalne morfološke karakteristike poput visokog mekog nepca, makroglosije, elongirane uvule, potom šećerna bolest, zatajenje srca, hipotireoidizam i akromegalija [9]. Prevalencija sindroma opstruktivne apneje u spavanju u općoj populaciji staroj 30 – 60 godina iznosi 2% za žene i 4% za muškarce [10,11], no moguće je da je ona uistinu i veća jer su epidemiološka istraživanja tog poremećaja rađena prije 20 godina, kada je osjetljivost polisomnografske opreme bila manja, a i prevalencija pretilosti u općoj populaciji porasla je u posljednjih 20 godina [12]. Dijagnoza sindroma opstruktivne apneje u spavanju postavlja se na temelju rezultata cjelonoćne polisomnografije, elektrofiziološke metode koja uključuje: elektroencefalogram (EEG), elektrookulograme i površinsku elektromiografiju mišića brade koji služe za određivanje

faza spavanja, potom površinsku elektromiografiju tibijalnog mišića kojom se određuju periodički pokreti nogama u spavanju te tzv. respiratorne parametre: torakalne i abdominalne pojase koji detektiraju respiratorni napor indukcijskom pletizmografijom, pulsnu oksimetriju, elektrokardiogram, mikrofona za detekciju hrkanja te detektor protoka zraka [13]. Iako se polisomnografija provodi u somnološkom laboratoriju, u dijagnostici sindroma opstruktivne apneje u spavanju primjenjuju se i pojednostavnjeni, prijenosni poligrafski uređaji za kućnu upotrebu koji ne sadržavaju EEG nego detektore protoka zraka i pulsnu oksimetriju [14]. S obzirom na to da ti uređaji ne razlikuju spavanje od budnog stanja, težina sindroma opstruktivne apneje u usporedbi s polisomnografskim rezultatima biva umanjena tom metodom, pa Američka udruga za poremećaje spavanja preporučuje da se poligrafsko testiranje obavlja kod bolesnika kod kojih na temelju kliničkih pokazatelja postoji visoka vjerojatnost za taj sindrom i koji nemaju druge komorbiditete [15].

Težina sindroma opstruktivne apneje određuje se apneja-hipopneja indeksom (AHI) koji označava broj apneja i hipopneja po satu spavanja. Blagi sindrom apneje u spavanju definiran je AHI-jem od 5/sat do 14/sat, umjereni sindrom je od 15/sat do 29/sat, a AHI veći od 30/sat označava sindrom teške apneje u spavanju. Fragmentacija spavanja i intermitentna hipoksija glavni su patofiziološki mehanizmi koji dovode do kliničkih manifestacija bolesti. Fragmentacija spavanja ponajprije utječe na razvoje pojačane dnevne pospanosti, dok je intermitentna hipoksija odgovorna za razvoj dugoročnih posljedica sindroma opstruktivne apneje u spavanju poput povećanog rizika za razvoj arterijske hipertenzije, zatajenja srca te kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti.

2. Poremećaji disanja u spavanju kod bolesnika s akromegalijom

Opstruktivna apneja u spavanju najčešći je poremećaj disanja u spavanju i, ovisno o rezultatima različitih istraživanja, njezina prevalencija iznosi 45 – 87,5% [3-6]. Mekotkivne promjene i promjene hrskavičnog i koštanog tkiva faringealnih, laringealnih i kraniofacijalnih struktura kao posljedica akromegalije mogu dovesti do zatvaranja ekstratorakalnog dijela gornjih dišnih putova [16]. Međutim, korelacija između cefalometrijskih parametara, hormonskog statusa i poremećaja disanja u spavanju kod bolesnika s akromegalijom, na temelju rezultata dosadašnjih istraživanja, nije jednoznačna.

Istraživanje Flavija i suradnika [17] učinjeno na 24 bolesnika s akromegalijom pokazalo je da AHI statistički znatno korelira s dobi, opsegom struka, indeksom tjelesne mase i površinom hipofarinksa. Arterijska hipertenzija bila je statistički znatno učestalija kod bolesnika s akromegalijom koji su imali poremećaje disanja

u spavanju te se time smatrala komplikacijom. Cefalometrijski parametri određivani magnetskom rezonancom (MR), koji su uključivali duljinu i širinu mekog nepca, debljinu jezika te poprečni presjek površine zrakom ispunjenih prostora nazofarinksa, orofarinksa i hipofarinksa, nisu statistički bitno korelirali s razvojem apneje.

Povezanost aktivnosti bolesti i težine sindroma opstruktivne apneje u spavanju također nije dokraja utvrđena. Iako je poznato da remisija bolesti dovodi do poboljšanja cefalometrijskih parametara, sindrom opstruktivne apneje perzistira [4] te se kao mjera liječenja tog sindroma, bez obzira na remisiju bolesti, preporučuje primjena CPAP uređaja [18]. Utjecaj oktreotida na razvoj poremećaja disanja u spavanju također je kontroverzan. Istraživanje Grunsteina i suradnika pokazalo je da bolesnici s akromegalijom i sindromom centralne apneje u spavanju imaju bitno višu razinu hormona rasta i IGF-1 nego bolesnici s opstruktivnom apnejom [19] te da, posljedično, viši moždani somatostatin dovodi do generiranja centralnih apneja [20]. No daljnja istraživanja pokazala su da šestomjesečno liječenje oktreotidom dovodi do poboljšanja respiratornih pokazatelja u sindromu opstruktivne apneje u spavanju [21]. Nadalje, povezanost između sindroma opstruktivne apneje u spavanju i trajanja bolesti, serumskih razina hormona rasta i IGF-1 te liječenja somatostatinskim analogima nije statistički značajna [22].

Liječenje sindroma opstruktivne apneje u spavanju kod bolesnika s akromegalijom provodi se na jednak način kao i u ostalih bolesnika s tim sindromom i uključuje ponajprije primjenu CPAP uređaja, no u slučajevima blage i umjerene opstruktivne apneje u obzir dolazi i kirurško liječenje koje uključuje septoplastiku, adeonoidektomiju, tonzilektomiju, uvulopalatofaringoplastiku, hioidnu suspenziju, redukciju baze jezika, mandibularnu rekonstrukciju te barijatrijske operacije. Nadalje, pozicijska terapija koja podrazumijeva izbjegavanje položaja na leđima u spavanju te primjena oralnih aplikatora koji dovode do artifičijelne protruzije mandibule također se koriste u bolesnika koji imaju blagi ili umjereni sindrom opstruktivne apneje u spavanju. Važno je napomenuti da kirurško liječenje mandibularnog prognatizma kod bolesnika s akromegalijom koje se provodi iz estetskih razloga može pogoršati sindrom opstruktivne apneje u spavanju.

3. Ostali poremećaji spavanja kod bolesnika s akromegalijom

Sindrom nemirnih nogu neurološki je poremećaj karakteriziran neodgovornom potrebom za pomicanjem nogu zbog osjećaja nelagode, a javlja se u večernjim satima te utječe na kvalitetu sna i života [7]. Istraživanje prevalencije sindroma nemirnih nogu kod bolesnika s akromegalijom pokazalo je statistički značajno veću učestalost tog sindroma kod bolesnika s akromegalijom (21%)

nego kod kontrolne skupine (4%). Isto tako, bolesnici s akromegalijom koji su imali i sindrom nemirnih nogu češće su patili od nesanice i pretjerane pospanosti tijekom dana [24]. Ta pojava može se objasniti otprije poznatom činjenicom da je sindrom nemirnih nogu učestaliji u osteoartritisu [25], za koji se zna da je češći kod bolesnika s akromegalijom.

Dijagnoza sindroma nemirnih nogu postavlja se klinički, a u liječenju se primjenjuju neergotski dopaminski agonisti [26].

4. Zaključak

S obzirom na visoku prevalenciju sindroma opstruktivne apneje u spavanju, svaki bolesnik s akromegalijom trebao bi proći detaljnu kliničku procjenu, a prema potrebi i polisomnografsku obradu prilikom postavljanja dijagnoze akromegalije. Kako uspostavljanje remisije bolesti ne dovodi jednoznačno i do poboljšanja sindroma opstruktivne apneje u spavanju, klinička evaluacija simptoma opstruktivne apneje potrebna je i kod bolesnika koji nemaju aktivnu bolest [27].

Bolesnici s akromegalijom imaju povećan rizik za razvoj sindroma nemirnih nogu te bi u budućnosti sindrom nemirnih nogu trebalo razmotriti kao moguću komplikaciju akromegalije te pomnim kliničkim praćenjem dijagnosticirati i liječiti taj poremećaj, čime bi se moglo povoljno utjecati na kvalitetu života i sna bolesnika s akromegalijom.

Literatura

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:101-22.
2. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct; 151: 439-46.
3. van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, Dominici M, Gadelha MR. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008; 154:459-65.
4. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov; 159:533-40.
5. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144:491-7.

6. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*. 2001; 4:259-62
7. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
8. Berry RB et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*, 2012; 8:597-619.
9. Kryger M, Roth T, Dement W. 2011., Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th Edition, St. Louis, Elsevier.
10. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17):1230-1235.
11. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(3):349-364.
12. Li Y, Veasey SC. Neurobiology and neuropathophysiology of obstructive sleep apnea. *Neuromolecular Med* 2012; 14:168-179.
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
14. Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9):1238-1244.
15. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3):263-276.
16. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R & Brandenburg U. Obstructive sleep apnea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *European Respiratory Journal* 1999; 14:196-202.
17. Flavia R B van Haute et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *European Journal of Endocrinology*: 2008; 158:459-465.
18. Daniel Hernández-Gordillo et al. Sleep Apnea in Patients with Acromegaly. Frequency, Characterization and Positive Pressure Titration. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2012; 6:28-33.
19. Grunstein RR, Ho KY, Stewart D, Sullivan CE. Central apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 1994; 150:496-502.
20. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep Apnea in Acromegaly, *Annals of Internal Medicine*, 1991; 115:527-532.
21. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Khalke S, Tescheler H, Mann K. Effect of octreotide on sleep apnea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151:309-315

22. Vanucci et al. Assessment of Sleep Apnea Syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *J Endocrin Invest.* 2013; 36:237-242.
23. Smith SB, Waite PD. Surgical Management of Obstructive Sleep Apnea in Acromegaly With Mandibular Prognathism and Macroglossia: A Treatment Dilemma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70:207-210.
24. Cannavo et al. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with acromegaly and effects on quality of life assessed by Acro-QoL. *Pituitary.* 2011; 14:328-334.
25. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Skomro R, Nair B (2009) Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 15:12-15.
26. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, Costa J, Stiasny-Kolster K, Sampaio C. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008; 23:2267-2302
27. Melmed et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16:294-302.

Summary

Sleep Disorders in Patients with Acromegaly

Frequency of obstructive sleep apnea (OSA) syndrome in patients with acromegaly counts from 45-87,5%. and comprises most frequent respiratory complication of this disease. Soft tissue, cartilaginous and bone changes encountered in acromegaly patients cause closing of the extrathoracic portion of the upper airway which leads to obstructive apnea. However, correlation between cephalometric parameters, hormone status and sleep disorder breathing is equivocal. OSA treatment in patients with acromegaly includes CPAP device, surgical treatment, positional treatment, as well as use of the oral appliances. Prevalence of Restless Legs Syndrome, another sleep disorder, is higher in acromegaly patients (21%) than in healthy controls (4%).

Keywords: acromegaly; obstructive sleep apnea syndrome; restless legs syndrome

PSIHIJATRIJSKE MANIFESTACIJE AKROMEALGIJE

Vjekoslav Peitl*, Dalibor Karlović**

Sažetak

Do sada provedena istraživanja potvrdila su vezu između akromegalije i psihijatrijskih simptoma i znakova, posebice depresivnog poremećaja, kojeg se znakovi mogu utvrditi praktički u trećine oboljelih od akromegalije. Pojava psihičkih promjena u oboljelih od akromegalije ne klasificira se kao primarni psihijatrijski entitet već kao sekundarni psihijatrijski poremećaj, potaknut akromegalijom. U skladu s time, liječenje psihičkih simptoma u oboljelih od akromegalije sekundarno je, uzевši da se kao prioritet nameće uklanjanje uzroka same akromegalije. S druge strane, sve više informacija o zaostajanju trajnijih psihičkih sekvela čak i nakon izlječenja akromegalije govori u prilog potrebi za dugotrajnijim psihijatrijskim tretmanom. U tekstu se dalje prikazuju simptomi i dijagnostika psihijatrijskih smetnji u oboljelih od akromegalije.

Ključne riječi: konzultativna psihijatrija; akromegalija; hormon rasta

Uvod

Ovakav bi naslov možda u neko davnije vrijeme postavio u najmanju ruku više upitnika ako se uzme da se radi o tjelesnom, konkretnije endokrinološkom poremećaju, a bolesniku oboljelom od takvog poremećaja psihijatrija ne bi imala što ponuditi, no je li to baš tako? Situacija je danas umnogome kompleksnija ako se uzme da je poznato da se mnogi psihijatrijski simptomi i znakovi pojavljuju u brojnim tjelesnim poremećajima, posebice endokrinološkima (primjerice Cushingov sindrom ili pak hiperprolaktinemija), bilo da su smetnje uzrokovane samim poremećajem bilo pak njegovim liječenjem. S druge strane, endokrinološke promjene koje se mogu uočiti u nekih psihijatrijskih bolesnika za sada spadaju u najkonkretnije pokazatelje tih poremećaja, čija se dijagnoza i dalje postavlja deskriptivnim putem, što je

* Vjekoslav Peitl, dr. med., specijalist psihijatrije, Klinika za psihijatriju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC *Sestre milosrdnice*, e-pošta: vjekoslav.peitl@gmail.com

** Prof. dr. sc. Dalibor Karlović, specijalist psihijatrije, supspecijalist biologijske psihijatrije, znanstveni savjetnik, Klinika za psihijatriju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC *Sestre milosrdnice*, voditelj Referentnog centra za konzultativnu psihijatriju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, e-pošta: dalibor.karlovic@gmail.com

toliko specifično za psihijatriju. Ti isti, deskriptivni, kriteriji, odnosno psihopatološki simptomi mogu se naći i u opisima tegoba brojnih tjelesnih poremećaja te se često uzimaju kao bitan element pri postavljanju dijagnoze (smetnje vezane uz san, smetnje koncentracije, osjećaj bezvoljnosti, manjka energije ili pak nemira, samo da spomenemo neke). Takvi znakovi, kada govorimo o akromegaliji, najčešće su: manjak inicijative i spontanosti, slabost te brzo zamaranje i umor [1,2]. Konstelacija simptoma koja bi odgovarala afektivnim poremećajima, posebice velikom depresivnom, donedavno se smatrala izrazito rijetkom. No, novija istraživanja pokazuju stope i do 35%, što je itekako nezanemariva brojka koja zahvaća dakle svakog trećeg oboljelog od akromegalije [3]. Proporcije takvog podatka nadopunjuje rezultat istog straživanja glede usporedbe s zdravim ispitanicima, od kojih ih je 11% razvilo afektivni poremećaj [3]. Nije naodmet tu spomenuti kako prevalencija velikog depresivnog poremećaja u svjetskoj populaciji varira između 8 i 12% [4].

Kada je riječ o bipolarnom poremećaju te o psihotičnim poremećajima u oboljelih od akromegalije, treba napomenuti da je ta vrsta psihopatologije iznimno rijetka te da praktički ograničava primjere na pojedinačne prikaze slučaja [2,5].

Također treba uzeti u obzir i djelovanje psihofarmakoterapije s obzirom na činjenicu da psihofarmaci djeluju na brojne neurobiokemijske putove, čija je neravnoteža u podlozi psihičkih, ali i nekih tjelesnih bolesti. Tako primjerice antipsihotici svojim djelovanjem na dopaminergičku neurotransmisiju mogu, uz smanjenje simptoma psihotičnog procesa, povisiti lučenje prolaktina i na taj način dovesti do hiperprolaktinemije [2]. S takvim ishodom povezivani su primarno tzv. tipični, odnosno stariji, antipsihotici, a od atipičnih antipsihotika praktički jedino risperidon [2]. Sustavna istraživanja o utjecaju antipsihotika na sustav hormona rasta izrazito su rijetka, no rezultati analize podatka američke FDA o povezanosti tumora hipofize i antipsihotika pokazali su da je od svih antipsihotika risperidon najviše puta povezan s pojavom tumora hipofize, a zatim po učestalosti slijede haloperidol, ziprasidon i olanzapin (proučavani su još aripiprazol, klozapin i kvetiapin). Tu treba napomenuti kako su od promatranih tumora oni funkcionalni praktički svi bivali prolaktinomima, dok je pojava antipsihotikom inducirane pojave tumora koji luči hormon rasta ograničena na jedan poznat slučaj, a i u tom je slučaju bio involviran risperidon [6].

Sumarno, dosadašnja istraživanja potvrđuju vezu između akromegalije i psihijatrijskih simptoma i znakova, posebice velikog depresivnog poremećaja. Prema nekim istraživanjima, a što je ranije već spomenuto, u trećine oboljelih od akromegalije mogu se javiti znatne depresivne smetnje [3]. S druge strane, prema dosadašnjim spoznajama, pojava bipolarnog ili psihotičnih poremećaja ograničena je na sporadične slučajeve.

Psihopatološki elementi u akromegaliji, psihološko blagostanje i kvaliteta života

Manjak ili izostanak inicijative i spontanosti te, uz letargiju, brzo zamaranje i glavobolje jedni su od prvih, ali i najčešćih, simptoma akromegalije. Te simptome često se previdi zbog njihove relativne nespecifičnosti u odnosu na mnogo dramatičnije, a samim time i upečatljivije simptome, poput zadebljanja mekih tkiva, promjena kostiju i deformacija [1]. Upravo ti simptomi često se mogu primijetiti u mnogim psihijatrijskim poremećajima, a posebice u velikom depresivnom poremećaju. Raznolikost psiholoških simptoma koji se javljaju u oboljelih od akromegalije nešto je detaljnije prikazana u tablici 2., s time da su simptomi deskriptivno prikazani i podijeljeni u skupine ovisno o postavljenoj dijagnozi i učinjenom kirurškom tretmanu [5]. Od znakova i simptoma koji su izrazito znakoviti za afektivne poremećaje istraživanjima je potvrđeno da se gotovo 90% bolesnika oboljelih od akromegalije žali na pojačan umor i brže zamaranje [1]. Nadalje, više od 70% bolesnika ima pojačan apetit s porastom na tjelesnoj težini, a u otprilike polovice oboljelih javlja se poremećaj spavanja, koji se očituje kao smetnje usnivanja, prosnivanja, rano buđenje, noćne more i teški snovi. Također su česte i seksualne disfunkcije, pa su tako poremećaji libida i impotencija prisutni u gotovo 50% tih bolesnika [1]. Samo depresivno raspoloženje uz oslabljene voljno-nagonske momente, anhedoniju, suicidalnost i ostale kliničke znakove velikog depresivnog poremećaja može se ustanoviti u bitno manjem postotku oboljelih od akromegalije, no u tomu igra važnu ulogu i podatak da se u do sada provedenim istraživanjima nisu koristile ciljane ocjenske ljestvice za veliki depresivni poremećaj već većinom ljestvice crta ličnost i psihopatologije [3,5,7-10]. Unatoč tome, a kako je već prije spomenuto, konstelacija simptoma koja bi odgovarala afektivnim poremećajima, osobito velikom depresivnom poremećaju, može se javiti u čak trećine oboljelih od akromegalije [3]. Doduše, za sada nije nađena korelacija između razina hormona rasta i težine psihopatološke slike [5]. Visoke razine anksioznosti i depresivnosti utvrđene su i u 36% bolesnika koji se smatraju izliječenima od akromegalije, što sugerira nepopravljive učinke prethodno dugotrajno povišenih razina hormona rasta i IGF-1 [7].

Neliječena akromegalija može rezultirati čak i fatalnim ishodom, no ništa manje ozbiljne nisu ni brojne tjelesne komplikacije, a što je razvidno iz pregleda u tablici 1. Sama ta činjenica, kao i dramatične promjene slike tijela, neupitno narušavaju kvalitetu života oboljelih, a posljedično mogu rezultirati i razvojem psihičkih simptoma ili pak poremećaja. Može se očekivati, što su istraživanja i pokazala, da je kvaliteta života u oboljelih od akromegalije narušena u usporedbi sa zdravim ispitanicima, i to po cijelom nizu parametara i korištenih testova

[3,5,7-10]. Tomu nisu iznimka ni istraživanja koja su se nešto specifičnije bavila pitanjem psihološkog blagostanja kao mjere utvrđivanja kvalitete života gdje se praktički svakim ustanovilo niže stope psihološkog blagostanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima [3,7,8,10]. Tu treba istaknuti da su i istraživanja provedena na bolesnicima koji su u višegodišnjoj remisiji akromegalije, odnosno onima koji se smatraju izliječenima, pokazala jednake rezultate narušenog psihološkog blagostanja i kvalitete života, praćene visokim razinama anksioznosti i depresivnosti, što ukazuje na značajne psihološke sekvele koje perzistiraju i kada se bolest više ne može utvrditi po biokemijskim i drugim korištenim parametrima [7,8].

Liječenje akromegalije velikim je dijelom kirurško, međutim uklanjanje uzroka same bolesti, većinom adenoma hipofize, može kao komplikaciju imati i drugu krajnost glede lučenja hormona rasta, odnosno njegovu deficijenciju. Pojavnost deficijencije hormona rasta kao posljedice operacije u oboljelih od akromegalije varira ovisno o istraživanju 10 – 40% te dovodi do povećanog mortaliteta te populacije, čak i unatoč optimalnoj supstituciji hormona rasta [11-13]. Istraživanja pokazuju kako je u bolesnika s deficijencijom hormona rasta kognitivno funkcioniranje ispodprosječno, a među češćim smetnjama javljaju se: poremećaji pažnje, teškoće koncentracije, zaboravljivost i oštećenja pamćenja [13]. Također je primijećeno da ti bolesnici češće pate od emocionalne nestabilnosti, osjećaja manjka energije, depresivnosti, anksioznosti, smetnji spavanja te teškoća u socijalnom i seksualnom funkcioniranju [13,14]. Teorija sugerira da bi nadomjesna terapija hormonom rasta mogla biti rješenjem navedenih tegoba u bolesnika s deficijencijom hormona rasta. Unatoč tome, rezultati do sada provedenih istraživanja, kako glede specifičnih ishoda liječenja, tako i glede cjelokupnog osjećaja blagostanja i kvalitete života, podosta su kontradiktorni ili pak ne pokazuju superiorniji učinak nadomjesne terapije od placeba [13,15].

Dijagnostika i klasifikacija psihičkih promjena u bolesnika s akromegalijom

Pojava psihičkih promjena ili promjena u ponašanju u bolesnika koji boluju od primarno somatskih bolesti, samim time i akromegalije, vodi k dijagnozi i klasifikaciji sekundarnog psihijatrijskog poremećaja. Prema aktualnim psihijatrijskim klasifikacijama [16], psihičke promjene u oboljelih od akromegalije svrstavaju se u skupinu organskih, simptomatskih mentalnih poremećaja (šifrirano s F00 do F09), a konkretnije u podskupinu „Drugi mentalni poremećaji zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti“ (šifrirano s F06). U opisu te kategorije stoji kako ona uključuje raznovrsna stanja uzročno vezana za možda-

Tablica 1. Najčešći simptomi akromegalije (prema Tyrrell i Wilson, 1978.)

Znak/simptom	Postotak (%)
Promjene lica, zadebljanje i povećanje ekstremiteta	100
Prekomjerni rast mekih tkiva	100
Povećana <i>sella turcica</i>	90
Pojačano znojenje	88
Tromost i pojačano zamaranje	87
Porast tjelesne težine	73
Parestezije	70
Hiperinzulinemija (DM II)	70
Bolnost zglobova	69
Glavobolja	65
Neredovitost ili izostanak menstruacije	60
Intolerancija glukoze	50
Fotofobija	46
Impotencija ili smanjen libido	46
Papilomi	45
Hipertrihoza	33
Gušavost	32
<i>Acanthosis nigricans</i>	29
Arterijska hipertenzija	24
Smernje vida	20
Kardiomegalija	16
Hipotireoza	13
Galaktoreja	13
Bubrežni kamenci	11
Ginekomastija	8
Hipoadrenalizam	4

nu disfunkciju uzrokovanu primarnom cerebralnom ili sustavnom bolešću koja sekundarno zahvaća mozak, endokrinim poremećajima ili drugim tjelesnim bolestima, kao i nekim egzogenim toksičnim tvarima ili hormonima. Ono što tu treba napomenuti jest da se u tu dijagnostičku kategoriju ubraja pojava psihičkih promjena, odnosno simptoma, sličnih ili čak istovjetnih s onima koji se klasificiraju kao „neorganski“ psihički poremećaj (vidjeti tablicu 3), no s bitnom razlikom da je kod tih poremećaja uzrok u identificiranom tjelesnom supstratu. Stoga je

Tablica 2. Psihološki simptomi akromegalije (prema Pantanetti i suradnici, 2002.)

<i>Prije dijagnoze</i>	<i>Nakon dijagnoze / Pred operaciju</i>	<i>Nakon operacije</i>
Emocionalna labilnost	Krivnja	Neostvarena očekivanja
Anksioznost	Povlačenje (iz društva)	Povlačenje (iz društva)
Smetnje sna	Promjene slike tijela	Promjene slike tijela
Gubitak kontrole (nad vlastitim ponašanjem i životom)	Ljutnja zbog nedostataka medicine	Poremećaj prilagodbe
Narušeno samopoštovanje	Gubitak kontrole (budućnost u rukama liječnika)	Ljutnja, depresija
Hipohondrijaza	Strah od smrti	Anhedonija
Povećana društvenost	Olakšanje	Gubitak (manjak) riječi
	Opterećenje	
	Smetnje sna	
	Osjećaj bespomoćnosti	
	Strah od oštećenja mozga	
	Depresija	

klasificiranje psihičkih promjena u sklopu akromegalije zasnovano na činjenici da su te promjene direktna posljedica endokrinološkog poremećaja i bolesti, a ne samo posljedica psihološke reakcije na tjelesnu bolest. Iz svega navedenog proizlazi da je za dijagnosticiranje psihičkih smetnji u sklopu akromegalije potrebno ispuniti sljedeće kriterije po aktualnim klasifikacijama:

- 1) Dokaz o tome da je akromegalija uzrok mentalnog poremećaja,
- 2) Jasan vremenski odnos (dani, tjedni ili mjeseci) između razvoja akromegalije i početka mentalnih poremećaja,
- 3) Oporavak od mentalnog poremećaja nakon uspješnog liječenja akromegalije,
- 4) Odsutnost dokaza koji upućuje na alternativni uzrok mentalnog poremećaja.

Diferencijalna dijagnoza akromegalije i psihijatrijskih poremećaja

Ako se slijede kriteriji iz gore navedene klasifikacije (tablica 3), poteškoća u dijagnosticiranju psihičkih promjena uzrokovanih akromegalijom naizgled ne bi trebalo biti. No, kako je akromegalija bolest vrlo polaganog, pa i podmuklog tijeka, prvotne smetnje koje se mogu opaziti kod dijela bolesnika upravo su psihičke prirode. U tim slučajevima bit će teško diferencirati pojavu psihijatrijskog

Tablica 3. Klasifikacija psihičkih promjena u akromegaliji (prema WHO, MKB 10)

<i>Šifra</i>	<i>Naziv poremećaja</i>	<i>Glavni simptomi</i>
F 06.0	Organska halucinoza	Perzistentne ili ponavljajuće halucinacije (najčešće vidne i/ili slušne) pri očuvanoj svijesti. Može postojati eventualna sumanuta nadogradnja u mislima.
F 06.1	Organski katatoni poremećaj	Postojanje stupora (smanjenje ili odsutnost spontanih pokreta s mutizmom ili negativizmom) ili katatonog uzbuđenja (hipermotilnost s tendencijom nasrtaja na druge ili imovinu). Drugi su katatoni simptomi mogući, ali rjeđe (voštana savitljivost, impulzivnost, stereotipije i sl.).
F 06.2	Organski sumanuti (shizofreniji sličan) poremećaj	Perzistentne sumanutosti uz koje može, ali ne moraju, biti prisutne halucinacije. Mogući su i formalni poremećaji mišljenja. Svijest i pamćenje trebaju biti očuvani.
F 06.3	Organski poremećaj raspoloženja (afektivni poremećaj)	Poremećaj raspoloženja ili afekta obično praćen promjenom opće razine aktivnosti koja je patološki snižena ili povišena (spavanje, apetit, koncentracija, volja).
F 06.4	Organski anksiozni poremećaj	Dominantan simptom tjeskobe i straha udružen sa simptomima ili bez njih kao što su lupanje srca, osjećaj preskakanja rada srca, osjećaj „knedle“ u grlu, pritisak u prsima, osjećaj oduzetosti udova, opstipacija, proljev i sl.
F 06.5	Organski disocijativni poremećaj	Disocijativna amnezija, disocijativna fuga, disocijativni stupor, disocijativni poremećaj pokreta i osjeta ili motorike, disocijativne konvulzije, disocijativna anestezija i gubitak osjeta.
F 06.6	Organski poremećaj s emocionalnom labilnošću (astenični)	Emocionalna labilnost, emocionalna inkontinencija, zamor ili različite neugodne tjelesne senzacije (npr. vrtoglavica) i bolni sindromi.
F 06.7	Blagi kognitivni poremećaj	Pad kognitivnog funkcioniranja koji uključuje oslabljenu memoriju, koncentraciju i teškoće s učenjem.
F 06.8	Drugi mentalni poremećaji zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti	Nespecifične mentalne promjene koje nisu prije navedene, a nastale su kao posljedica organske bolesti (akromegalije).
F 06.9	Neodređeni mentalni poremećaji zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti	Trebalo bi izbjegavati ovu dijagnostičku kategoriju, jer bi u dijagnostičkom postupku i kliničkom radu trebalo diferencirati poremećaj u jednu od gore navedenih dijagnostičkih kategorija.

poremećaja, poput recimo velikog depresivnog poremećaja, i pojavu same akromegalije ili čak istodobne pojave oba poremećaja. No, takvo istodobno pojavljivanje oba poremećaja uistinu bi bilo rijetkost. U svakom slučaju stoji da se psihičke smetnje nikako ne bi smjele okarakterizirati kao „nespecifične“ već je potrebno uzeti detaljnu anamnezu i status bolesnika kako bi se odlučilo o daljnjim dijagnostičkim i terapijskim modalitetima, uz esencijalnu suradnju psihijatra i endokrinologa, kao i drugih specijalista uključenih u terapiju te složene bolesti.

Utjecaj liječenja akromegalije na psihijatrijske manifestacije

Liječenje akromegalije po svim parametrima spada prije svega u domenu interne medicine, odnosno endokrinologije, kirurgije i radioterapije. Psihijatrijsko liječenje tu je sekundarno, kao uostalom i same psihičke smetnje, te se može očekivati poboljšanje psihičkog statusa samim liječenjem akromegalije. Bolesniku se stoga ne pristupa na način kako bi se tretiralo slične ili istovjetne psihičke manifestacije u bolesnika s primarnom psihijatrijskom bolesti. Psihijatar će dođue biti potreban radi odgovarajućeg psihofarmakološkog tretmana u slučaju eventualne pojave psihotične dekompenzacije, suicidalnog ponašanja, izrazite akutne uznemirenosti ili psihomotornog nemira, što je najčešće kratkotrajno, odnosno jednokratno.

U bolesnika za koje se smatra da su izliječeni od akromegalije, odnosno dugoročno više ne pate od povišenih razina hormona rasta, primijećeno je bitno zaostajanje psihičkih sekvela, posebice u smislu visokih razina anksioznosti i depresivnosti te narušenog psihičkog blagostanja i kvalitete života [7,8]. Takvi bolesnici, ako im navedene smetnje pričinjavaju znatnu patnju, mogli bi imati koristi od psihijatrijskog tretmana, ponekad i dugotrajnog.

Povezanost psihičkih poremećaja i osi hormona rasta

Na kraju ovog poglavlja izdvojio bih rezultate dosadašnjih promišljanja i istraživanja o mogućoj povezanosti psihičkih poremećaja i osi hormona rasta koja ukazuju na određene zanimljive podudarnosti i poveznice, no uz ogradu kako su takva istraživanja praktički još u povojima i stoga rijetka, a i ona koja postoje većinom su provedena na nevelikim populacijama bolesnika. Ono što je primijećeno jest da se u velikom depresivnom poremećaju može utvrditi normalna [17], ali i povišena, sekrecija hormona rasta [18]. Ritam lučenja hormona rasta može pak biti narušen hiperkortizolemijom, koja se učestalo može utvrditi u oboljelih od velikog depresivnog poremećaja [19,20]. Osim u depresivnom poremećaju, kortizol je impliciran i u patogenezi shizofrenije, s obzirom na to da je

primijećeno da oboljeli od shizofrenije imaju znatno povišene razine kortizola [21]. Vrlo je vjerojatno da povišene razine kortizola oštećuju neurone i glija stanice te, kao posljedica toga, nastaju psihijatrijski simptomi. Uz navedeno, kako hiperkortizolemija može potencijalno dovesti do niskih razina IGF-1, smatra se da je moguće da manjak IGF-1 primjetan u shizofreniji može biti posljedica poremećaja hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi [21]. Niske razine IGF-1 inače su povezane s niskom porođajnom težinom, opstetričkim komplikacijama, usporenim rastom djece, niskim indeksom tjelesne mase, niskim IQ-om u djece, ali i niskom i mršavom statutom [22,23]. Zanimljivo je da su ti indikatori rasta i razvoja povezani i s povišenim rizikom za razvoj shizofrenije [21-23]. Nadalje, oštećenja moždanih struktura koja su povezana s razvojem pozitivnih simptoma shizofrenije (posebice regija hipokampusa) izražavaju visoke razine IGF-1 receptora [24]. Sve navedeno indirektno govori u prilog ulozi niskih razina IGF-1 i shizofrenije, što se pokušalo dokazati analizom polimorfizama IGF-1 gena, kao i gena uključenih u os hormona rasta (IGF1R, IRS1, GH1 i IGFBP3), no za sada nijedan od tih dvadesetak polimorfizama nije pokazao povezanost sa shizofrenijom [25].

Literatura

1. Tyrrell JB, Wilson CB. Pituitary syndromes. In: Freisen SR, editor. *Surgical Endocrinology Clinical Syndromes*. Philadelphia: JB Lippincott; 1978. pp 304-24.
2. Hornig M, Amsterdam JD. Prolactin, growth hormone, insulin, glucagon and parathyroid hormone. Psychobiological and clinical implications. In: Wolkowitz OM & Rothschild AJ, eds. *Psychoneuroendocrinology — the Scientific Basis of Clinical Practice*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2003; pp 123-125.
3. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, Lieb R, Steffin B, Roemmler J, Schopohl J, Mueller M, Schneider HJ, Ising M, Wittchen HU, Stalla GK. Prevalence of DSMIV mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(5):691-701.
4. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kiliç C, Offord D, Bedirhan Ustun T, Wittchen H. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2003; 12(1):3-21.
5. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary* 2002; 5:17-19.
6. Koroglu A, Hocaoglu C. Risperidone-induced acromegaly: a case report. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2012; 2(2):85-89.
7. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJE, Middelkoop HAM, Pereira AM, Romijn JA. Increased Psychopathology and Maladaptive Personality Traits, But Normal Cognitive Functioning, In Patients after Long-Term Cure of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(12):E392-E402.

8. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JWA, Romijn JA, Roelfsema F. Decreased Quality of Life in Patients with Acromegaly Despite Long-Term Cure of Growth Hormone Excess. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(11):5369-5376.
9. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158:305-310.
10. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: Use of a novel measure of QOL: Acromegaly quality of life questionnaire. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(6):3337-3341.
11. Krzentowska-Korek A, Golkowski F, Baldys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2011; 14(2):157-162.
12. Fujio S, Tokimura H, Hirano H, Hanaya R, Kubo F, Yunoue S, Bohara M, Kinoshita Y, Tominaga A, Arimura H, Arita K. Severe growth hormone deficiency is rare in surgically-cured acromegalics. *Pituitary* 2013; 16:326-332.
13. Deijen JB, Arwert LI. Wellbeing and Mental Status in Adult Patients with Growth Hormone Deficiency - Effects of Growth Hormone Treatment. *Business Briefing: European Endocrine Review*. 2006.
14. Gupta V. Adult growth hormone deficiency. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 15(Suppl3):S197-202.
15. Arwert LI, Deijen JB, Witlox J, Drent M L. The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. *Growth Hormone & IGF Research*. 2005; 15:47-54.
16. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. Antonijevic I, Murck H, Frieboes R, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *Journal of Psychiatric Research* 1998; 32:403-410.
18. Mendlewiecz J, Linkowski P, Kerhofs M, Desmedt D, Golstein J, Copinschi G, van Cauter E. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985; 60:505-511.
19. Rupprecht R, Rupprecht C, Rupprecht M, Noder M, Lesch KP, Mossner J. Effects of glucocorticoids on the regulation of the hypothalamic-pituitary-somatotropic system in depression. *Journal of Affective Disorders* 1989; 17:9-16.
20. Wiedemann K, von Bardeleben U, Holsboer F. Influence of human corticotropin releasing hormone and adrenocorticotropin upon spontaneous growth hormone secretion. *Neuroendocrinology* 1991; 54:462-468.
21. Vankatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Shetty T, Gangadhar BN. Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Research* 2010; 119:131-137.

22. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry* 2002; 159:1080-1092.
23. Gunnell D, Holly JM. Hypothesis: do insulin-like growth factors underlie associations of birth complications, fetal and pre-adult growth with schizophrenia? *Schizophrenia Research* 2004; 71:191-193.
24. Dore S, Kar S, Quirion R. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against beta-amyloid- and human amylin-induced toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94:4772-4777.
25. Gunnell D, Lewis S, Wilkinson J, Georgieva L, Smith Davey G, Day INM, Holly JMP, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G, Zammit S. IGF1, growth pathway polymorphisms and schizophrenia: a pooling study. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2007; 144B:117-120.

Summary

Psychiatric Manifestations of Acromegaly

Scientific research has provided us a link between acromegaly and various psychiatric symptoms and illnesses. That is especially the case with depressive disorder, signs of which can be observed in practically a third of those suffering from acromegaly. Psychiatric disorders occurring in patients suffering from acromegaly are not classified as primary psychiatric entities but as secondary psychiatric disorders stemming from growth hormone excess. That being the case, treatment of psychiatric symptoms in acromegaly is secondary to the treatment of the underlying cause of acromegaly. However, lengthier psychiatric treatment is often warranted as more and more reports confirm significant psychiatric sequela even after long term cure of acromegaly. This text further presents symptoms and diagnosing procedures for psychiatric symptoms in patients suffering from acromegaly.

Keywords: consultation psychiatry; acromegaly; growth hormone

AKROMEGALIJA S ASPEKTA DENTALNE MEDICINE

Ana Ivanišević*, Davor Jokić**

Sažetak

Kraniofacijalne promjene karakteristične su za akromegaliju te mogu zahvaćati ekstraoralna i intraoralna meka i tvrda tkiva. Karakterističan je kraniofacijalni nalaz protrudirane glabele, povećane anteriorne visine lica i mandibularni prognatizam, dok se intraoralno najčešće nađe malokluzija, makroglosija i hipertrofija palatinalnih tkiva. Budući da oralni simptomi akromegalije mogu prethoditi ozbiljnim sistemskim problemima, bitna je komunikacija između endokrinologa i stomatologa kako bi se dijagnoza postavila što prije. Stomatolozi, ponajprije specijalisti ortodoncije u suradnji s maksilofacijalnim kirurzima, trebali bi isto tako biti uključeni u ispravljanje funkcionalnih i estetskih deformacija uzrokovanih povećanim izlučivanjem hormona rasta.

Cljučne riječi: akromegalija, hormon rasta, makroglosija, mandibularni prognatizam

Svrha je ovog članka navesti i opisati kraniofacijalne i dentalne manifestacije uslijed akromegalije te istaknuti koliko je važno da doktori dentalne medicine što prije prepoznaju simptome akromegalije i što prije upute pacijenta na endokrinološku obradu i liječenje primarne bolesti. Također, svrha je navesti specifičnosti pristupa pacijentu oboljelom od akromegalije u ordinaciji dentalne medicine i ulogu doktora dentalne medicine u terapiji estetsko-funkcionalnih poremećaja orofacijalne regije u takvih pacijenata.

Akromegalija i kraniofacijalne manifestacije

Akromegalija je karakterizirana stečenim progresivnim promjenama u kraniofacijalnoj regiji, na ekstremitetima te na brojnim organima s posljedičnim

* Dr. sc. Ana Ivanišević, dr. med. dent., specijalist endodoncije i restaurativne stomatologije, Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Klinika za stomatologiju KBC Zagreb, Gundulićeva 5, 10000 Zagreb, e-pošta: amalacicivan@gmail.com

** Dr. sc. Davor Jokić, dr. med. dent., specijalist ortodoncije, Klinički zavod za ortodonciju, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-pošta: djokic@kdb.hr



Slika 1. Bukalno nagnuti donji kutnjaci uslijed makroglosije

sistemskim manifestacijama. Sve se promjene događaju postupno i sporo, što može bitno odgoditi dijagnozu. Brojni su klinički simptomi u kraniofacijalnoj regiji koji dovode do poremećaja skeletnih odnosa uslijed povećanja korpusa i uzlaznog kraka donje čeljusti, što licu daje karakterističan izgled. Mandibularni kut (m-go-ar), jedan od parametara za procjenu rotacije mandibule, obično je uvećan i iznosi više od 130° . U biometrijskom polju prominira donja usna i brada, mentolabijalna brazda je izražena, a usnice su često inkompetentne. Međučeljusni je odnos u klasi III po Angleu, a preklop u predjelu frontalnih zubi je obrnut, što označavamo kao pozitivna incizalna stepenica. Nerijetko susrećemo kompenzatorne promjene, koje se očituju u debljini mekih tkiva srednje i donje trećine lica. Incizivi u gornjoj čeljusti inklinirani su labijalno, a u donjoj lingvalno. Primjećujemo da anatomske promjene u predjelu čeljusnog zgloba prate takav međučeljusni odnos. Zglobna jamica (*fossa glenoidalis*) na temporalnoj kosti plitka je i široka, dok je kondil mandibule (*capitulum mandibulae*) širok i zdepast.



Slika 2. Lateralni kefalogram. Profil klase III s mandibularnim prognatizmom, povećan mandibularni kut, povećan frontalni sinus.



Slika 3. Hipercementozna na korjenovima donjih kutnjaka



Slika 4. Međučeljusni odnos je u klasi III po Angleu

Ostali su simptomi koje uočavamo u spomenutoj regiji: povećanje velikih žlijezda slinovnica, zadebljanje kože lica, diasteme među zubima, povećani paranazalni sinusi, anteriorni otvoreni zagriz [1,2].

Upravo promjene međučeljusnih odnosa, tj. okluzije, mogu pacijenta oboljelog od akromegalije dovesti doktoru dentalne medicine, te je on nerijetko prvi pružatelj zdravstvene usluge s kojim se oboljeli susreće i koji na temelju simptoma može posumnjati na povećanu sekreciju hormona rasta, a da još nema bitno izraženih promjena u kraniofacijalnom skeletu ili mekim tkivima, poput prognatizma i/ili makroglosije [3,4].

Specifične morfološke i histopatološke promjene kraniofacijalnih struktura kod akromegalije događaju se pod utjecajem hormona GH i IGF-I [5,6]. S aspekta reverzibilnosti možemo ih podijeliti u promjene koštanih struktura i promjene mekih tkiva.

Klasična kefalometrijska mjerenja pokazuju karakteristične promjene kraniofacijalnog skeleta u pacijenata oboljelih od akromegalije, koje se očituju kroz protrudiranu glabelu i povećane paranazalne sinuse, povećanu anteriornu i posteriornu visinu lica, povećanu duljinu *ramusa* mandibule, povećan gonijalni kut te statistički značajno odstupanje u ANB kutu u odnosu na kontrolnu populaciju [6]. ANB kut pokazuje međusobni odnos gornje i donje čeljusti te je u slučaju mandibularnog prognatizma negativan (N – *nasion*, spoj nazalne i frontalne kosti, najpo-

steriornija točka krivulje mosta nosa; A – najanteriornija točka maksilarne apikalne baze, tj. najdublji dio krivulje između maksilarne *spinae nasalis anterior* i grebena maksilarnog alveolarnog nastavka; B – točka na anteriornoj koštanoj zakrivljenosti mandibule na najdubljem dijelu između brade i alveolarnog nastavka).

Morfološke studije pokazuju da su u muškaraca oboljelih od akromegalije češći napredovanje mandibule prema dolje i mandibularni prognatizam, dok su u žena češći ekstenzija *ramusa* s pomakom mandibule prema dolje, bimaksilarna alveolarna protruzija i *tête-à-tête* zagriz (incizalni brid na incizalni brid), odnosno srednja vrijednost ANB kuta u ženskih pacijenata nije negativna. Ke-falometrijski izračuni pokazali su da je u žena izraženija tendencija posteriorne rotacije mandibule. Nadalje, gonijalni je kut u oba spola povećan u odnosu na kontrolnu populaciju, što sugerira tendenciju posteriorne rotacije mandibule. Također, *ramus* mandibule zahvaćeniji je od *corpusa* u oba spola. Promjene pak u poziciji maksile u odnosu na kontrolu nisu velike [5,6]. Nije potpuno jasno je li maksilarna protruzija karakteristična za pacijente oboljele od akromegalije, no sigurno je povećanje mandibule prominentnije. Pojedine molekularne studije objašnjavaju specifično veći rast mandibularne alveolarne kosti u odnosu na maksilarnu alveolarnu kost različitom koncentracijom IGF-a i IGF vežućih proteina (IGFBP-1 do -6), koji moduliraju lokalni učinak IGF-a u različitim kostima, a u mandibuli je nađena posebno visoka koncentracija IGFBP-5, koji stimulira IGF [7]. IGF-I stimulira hondroците, odnosno događa se enhondralna osifikacija



Slika 5. Karakterističan izgled pacijenta s progenim kompleksom

u hrskavici mandibularnog kondila. Također, IGF-I povećava broj osteoblasta, masu trabekularne kosti i brzinu stvaranja kosti [8].

Određivanje veličine i smjera rasta mandibule i maksile bitno je u planu terapije pacijenata s akromegalijom, jer kraniofacijalna morfologija, kako skeletalnih tako i miškularnih struktura, utječe na žvačni sustav i žvačnu silu [9,10]. Žvačna sila veličina je koja se rabi u evaluaciji žvačne funkcije prije ortognatsko-kirurške terapije, a anteriorna i posteriorna visina lica znatno su povezane s maksimalnom žvačnom silom [11]. Jaka je žvačna sila kod manje anteriorne i veće posteriorne visine lica i manjeg gonijalnog kuta [10]. Kiliaridis S, Johansson A, Haraldson T, Omar R, Carlsson GE. navode kako nije nađena značajna razlika u žvačnoj sili između pacijenata oboljelih od akromegalije i kontrolne skupine, premda je povećanje pojedinih struktura kraniofacijalnog skeleta bilo izraženo i zamjetno, a to je stoga što je geometrijski raspored povećanih skeletnih struktura u kraniofacijalnoj regiji takav da nije bitno utjecao na žvačnu silu [6,11]. Također, ukupna veličina i snaga žvačnih mišića u akromegaličnim pacijenata nije bitno veća u odnosu na kontrolnu skupinu [12].

Od promjena na mekim tkivima, obično je najprominentnija makroglosija. Likubo M i suradnici [8] istraživali su dinamiku morfoloških i histopatoloških promjena orofacijalnih struktura na akromegalijskom eksperimentalnom modelu štakora, razvijenom egzogenom primjenom IGF-I. Povećanje jezika na modelu moglo se uočiti nakon četiri tjedna i bilo je specifično za jezik u odnosu na druga meka tkiva (*m. masseter*, velike žlijezde slinovnice). Histopatološki nalaz pokazao je bitno povećanje širine i debljine mišićnih vlakana te debljine epitela u odnosu na kontrolnu skupinu, no u subepitelnom vezivu nije zabilježena veća razlika. Taj je nalaz u skladu s obdukcijским nalazom kod ljudi oboljelih od akromegalije: zadebljala mišićna vlakna i akantoza [13], što se pak može objasniti specifičnom distribucijom IGH receptora na miofibrilima te stimulacijom miofibrilnog gena IGF-om [8]. Povećan jezik utječe na veličinu i oblik čeljusti, što potvrđuju klasične antropometrijske studije [14] te kliničke studije gdje se navodi kako mandibularni luk izraženije raste u lateralnom smjeru nego u anteroposteriornom, što pak dovodi do lateralnog križnog zagrizu u pacijenata s akromegalijom [2,5].

Nakon normalizacije razine cirkulirajućeg GH i IGF-I, veličina jezika te histopatološke promjene u jeziku također se normaliziraju, dok skeletne dentofacijalne deformacije ostaju [8]. Stoga je liječenju međučeljusnog nesklada u ovih pacijenata najbolje pristupiti nakon prestanka ekscesivnog rasta nakon uklanjanja primarnog tumora i posljedičnog smanjenja jezika. Liječenje skeletnih ortodontskih anomalija nije jednostavno i najčešće se odvija u suradnji ortodonta, oralnog i čeljusnog kirurga, a po potrebi u liječnički se tim uključuju logoped i



Slika 6. Znatno povećanje šake kao posljedica akromegalije

otorinolaringolog. Ortodontsko liječenje najčešće prethodi kirurškom zbog rješavanja dento-alveolarnih nepravilnosti, a u konačnici mora osigurati, kroz vrijeme retencije, rezultat kirurškog zahvata. Bez obzira na pokušaje pojedinih liječnika da samostalno liječe pacijente bilo kirurški bilo ortodontski, najučinkovitija je kombinacija ortodontsko-kirurškog liječenja. Zajedničko liječenje osigurava ne samo stabilne i skladne međučeljusne odnose nego i odgovarajuć, skladan izgled pacijenta [15,16].

Promjene na ostalim strukturama u regijama od primarnog interesa za doktore dentalne medicine uključuju zadebljanje kože i usnica uslijed povećane sinteze glikozaminoglikana i kolagena u vezivnom tkivu, zatima hipertrofiju nepčanih tkiva koja može dovesti do apneje tijekom spavanja, a na dentalnim radiogramima mogu se uočiti povećane pulpne komore (taurodontizam) i povećano odlaganje cementa na zubnim korjenovima. Ponekad se javlja i progresivna parodontoza vjerojatno zbog malpozicije zuba i bujanja mekih tkiva [17].

Pacijent koji boluje od akromegalije kao stomatološki pacijent

Provođenje dento-oralne higijene kod ovih pacijenata može biti otežano zbog sindroma karpalnog kanala i makroglosije. U tim slučajevima preporučuje se električna četkica za pranje zubi.

Stomatološki zahvati mogu biti otežani uslijed poremećaja vida zbog primarne bolesti, kardiomiopatije, srčane aritmije, hipertenzije i dijabetesa melitusa.

Sekundarne smetnje poput srčanih aritmija mogu biti razlogom odabira lokalnog anestetika bez adrenalina prilikom obavljanja dentalnih zahvata [18].

Kod pacijenata s hipertenzijom, stres i strah povezani s dentalnim zahvatom mogu dovesti do opasnih razina tlaka s opasnošću od nastupanja srčanog infarkta ili cerebrovaskularnog incidenta. Kontrola straha može se postići davanjem benzodiazepinske premedikacije (triazolam, oxazepam, diazepam). Također, aplikacija određene količine vazokonstriktora s lokalnim anestetikom može rezultirati dodatnim povišenjem tlaka. Osim toga, vazokonstriktor je sadržan u retrakcijskim končićima i preparatima za postizanje lokalne hemostaze, te bi ih trebalo izbjegavati kod pacijenata kod kojih hipertenzija nije dobro kontrolirana [19]. Vazokonstriktori u lokalnim anestheticima jesu epinefrin, norepinefrin i levonordefrin. U 1,8 ml karpuli koja sadrži 2% lidokaina i 1:100 000 epinefrina sadržano je 0,018 mg epinefrina. Klinički je dokazano da aplikacija jedne do dvije karpule 2% lidokaina s 1:100 000 epinefrinom predstavlja mali rizik kod pacijenata s hipertenzijom i/ili ostalim kardiovaskularnim bolestima, no količina koja prelazi vrijednost 0.018 – 0.036 mg ne preporučuje se. Također, norepinefrin i levonordefrin ne preporučuju se kao vazokonstriktori u lokalnim anestheticima jer su potentni stimulatori predominantno alfa 1, a epinefrin i alfa i beta (predominantno beta 2) adrenergičnih receptora [18].

Neki antihipertenzivi mogu izazvati oralne manifestacije i/ili biti u interakciji s vazokonstriktorom iz lokalnog anestetika (npr. vazokonstriktor može dovesti do klinički značajnog porasta tlaka uz neselektivni beta blokator, jer izostaje vazodilatacija uslijed stimulacije beta 2 receptora) [19]. S druge pak strane, zbog ortostatske hipotenzije koju mogu uzrokovati antihipertenzivi, treba izbjegavati nagle promjene položaja stomatološkog stolca [17,19]. U anamnezi je stoga bitno, uz dobivanje informacija o krvnom tlaku, dobiti i informacije o terapiji hipertenzije te eventualnim ostalim komplikacijama primarne bolesti.

Kod pacijenata sa slabo kontroliranim dijabetesom treba uzeti u obzir objektivnu opasnost od razvoja akutne orodentalne infekcije kod provođenja određenih postupaka (endodontski zahvat na nekrotičnoj pulpi, oralno kirurški ili parodontološki kirurški zahvati), te u tom slučaju treba konzultirati liječnika o potrebi za antibiotskom profilaksom. Također, tijekom zahvata treba imati pri ruci izvor glukoze u slučaju razvoja simptoma hipoglikemije tijekom stomatološkog zahvata [19].

Već spomenuta opstrukcija gornjih dišnih putova te apneja mogu rezultirati umorom pacijenta, pa se preporučuje da se takvi pacijenti naručuju u kasnijim

terminima, kad su odmorniji, a da se stomatološki stolac pozicionira uspravno; kod ortognatskih kirurških zahvata nakon ortodonske pripreme treba voditi računa o eventualnim deformacijama koje mogu kompromitirati respiraciju za vrijeme opće anestezije [17].

Suradnja endokrinologa i doktora dentalne medicine

Oralna šupljina važna je anatomska regija s ulogom u mnogim fiziološkim procesima poput probave, respiracije i govora. Nerijetko oralni simptomi prethode drugim simptomima bolesti, stoga je vrlo važna komunikacija između endokrinologa i doktora dentalne medicine u dijagnozi bolesti. Također, multidisciplinarni pristup terapiji, uključujući sanaciju estetsko-funkcionalnih teškoća, bitan je u terapiji pacijenata. Zaključno, nakon što endokrinolog postavi inicijalnu dijagnozu i odredi terapiju, pacijente oboljele od akromegalije trebalo bi uputiti doktorima dentalne medicine radi postizanja optimalnog orodentalnog zdravlja, funkcije i estetike.

Literatura

1. Atreja G, Atreja SH, Jain N, Sukhija U. Oral manifestations in growth hormone disorders. *Indian J Endocr Metab* 2012; 16:381-3.
2. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73:233-40.
3. Cohen RB, Wilcox CW. A case of acromegaly identified after patient complaint of apertognathia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:583-6.
4. Sugata T, Myoken Y, Tanaka S. Acromegaly identified in a patient with a complaint of malocclusion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:44-6.
5. Takakura M, Kuroda T. Morphologic analysis of dentofacial structure in patients with acromegaly. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1998; 13:277-88.
6. Karakis D, Aktas-Yilmaz B, Dogan A, Yetkin I, Bek B. The bite force and craniofacial morphology in patients with acromegaly: A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19:e1-7.
7. Malpe R, Baylink DJ, Linkhart TA, Wergedal JE, Mohan S. Insulin-like growth factor (IGF)-I, -II, IGF binding proteins (IGFBP)-3, -4, and -5 levels in the conditioned media of normal human bone cells are skeletal site-dependent. *J Bone Mineral Res* 1997; 12:423-30.
8. Iikubo M, Kojima I, Sakamoto M, Kobayashi A, Ikeda H, Sasano T. Morphological and Histopathological Changes in Orofacial Structures of Experimentally Developed Acromegaly-Like Rats: An Overview. Hindawi Publishing Corporation. *Int J Endocrin* 2012;2012: 254367, doi:10.1155/2012/254367.
9. Raadsheer MC, Van Eijden TMGJ, Van Ginkel FC, Prahl-Andersen B. Contribution of jaw muscle size and craniofacial morphology to human bite force magnitude. *J Dent Res* 1999; 78:31-42.

10. Kiliaridis S, Johansson A, Haraldson T, Omar R, Carlsson GE. Craniofacial morphology, occlusal traits, and bite force in persons with advanced occlusal tooth wear. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 107:286-92.
11. Throckmorton GS, Ellis E, Buschang PH. Morphologic and biomechanical correlates with maximum bite forces in orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:515-24.
12. Freda PU, Shen W, Reyes-Vidal CM, Geer EB, Arias-Mendoza F, Gallagher D, et al. Skeletal muscle mass in acromegaly assessed by magnetic resonance imaging and dual-photon x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2880-6.
13. Wittmann AL. Macroglossia in acromegaly and hypothyroidism. *Virchows Archiv* 1977; 373:353-60.
14. Chalk WO. Partial dislocation of the lower jaw from an enlarged tongue. *Transaction of the Pathological Society* 1856; 8:305-8.
15. You KH, Lee KJ, Lee SH, Baik HS. Three-dimensional computed tomography analysis of mandibular morphology in patients with facial asymmetry and mandibular prognathism. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 138:540.
16. Erverdi N, Keles A, Nanda R. The use of skeletal anchorage in open bite treatment: a cephalometric evaluation. *Angle Orthod.* 2004; 74:381-90.
17. Scully C, Dios PD, Kumar N. *Special Care in Dentistry. Handbook of Oral Healthcare.* Churchill Livingstone, 2006.
18. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*, ed 4, St Louis, Mosby, 1997.
19. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental management of the medically compromised patient*, ed 6, St Louis, Mosby, 2002.

Summary

Acromegaly from the Aspect of Dental Medicine

Craniofacial changes are characteristic of acromegaly and may involve extraoral and intraoral soft and hard tissues. The most characteristic craniofacial findings are protruded glabella, increased anterior face height and mandibular prognathism, while malocclusion, macroglossia and hypertrophy of palatal tissues are most frequently encountered intraorally. As the presenting symptoms of acromegaly in the oral cavity may precede the appearance of serious systemic problems, the communication between endocrinologist and dentist is very important in order to diagnose acromegaly as soon as possible. Also, dental professionals, primarily orthodontics specialists in collaboration with maxillofacial surgeons, should be involved in correcting functional and esthetic deformities caused by growth hormone hypersecretion.

Keywords: acromegaly, growth hormone, macroglossia, mandibular prognathism

NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE SOMATOTROPINOMA

Živko Gnjidić*

Sažetak

Akromegalija je kompleksna bolest koja zahtijeva tretman multidisciplinarnog tima. Najčešće su kliničke manifestacije rast distalnih dijelova tijela i nekih dijelova lica. Pacijenti mogu imati arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, polipe kolona, kardiomegaliju, apneje za vrijeme spavanja te sekundarne neurološke i endokrine promjene. Najčešći uzrok akromegalije jest somatotropinom hipofize.

Operacija je metoda prvog izbora za liječenje većine pacijenata, bez obzira na uzrok. U većini slučajeva adenom hipofize može biti uklonjen transsfenoidnim pristupom. Kraniotomija je rezerviran za rijetke slučajeve s gigantskim tumorom, osobito kada rastu prema srednjoj ili stražnjoj lubanjskoj jami.

Uspješnost operacije ovisi o veličini i invazivnosti tumora, bazalnoj koncentraciji hormona rasta (HR) i inzulinu sličnog faktora rasta (*insulin-like growth factor* –IGF-I), u serumu te hormona rasta u oralnom testu opterećenja glukozom (*Oral Glucose Tolerance Test* – OGTT).

Najbolji kirurški rezultati dobiveni su kada je tumor ograničen samo na selu turciku ili ako ima pravilno supraselarno proširenje. Razina hormona rasta manja od 1,15 ng / mL neposredno nakon operacije najbolji je rani prediktor remisije. Reoperacija je indicirana ako postoji rezidua tumora koja je kirurški dostupna ili ako perzistira kompresija na optičku klijazmu. Hipopituitarizam nakon operacije češći je u bolesnika s makroadenomom.

Kada se bolest ne može kirurški kontrolirati, indicirano je medikamentozno liječenje. Radioterapija može biti indicirana u dva glavna oblika za rezidue tumora refrakterne na medikamentoznu terapiju: radiokirurgija za male tumore ili frakcionirana stereotaktička radioterapija za velike tumore.

Rezultati liječenja akromegalije dobiveni primjenom transsfenoidalnog pristupa ne ovise o primjeni endoskopske ili mikroskopske tehnike nego o iskustvu pituitarnog kirurga. Bez obzira na način resekcije, bolesnici s visokim preoperativnom razinama hormona rasta i invazivnim tumorom imaju manju vjerojatnost da će postići remisiju.

Ključne riječi: adenom hipofize; akromegalija; gigantizam; neurokirurško liječenje; transsfenoidni pristup

* Prof. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med., specijalist neurokirurgije i opće kirurgije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Klinika za neurokirurgiju, Vinogradska ulica 29, Zagreb, e-pošta: zivko.gnjidic@gmail.com

Definicija akromegalije i epidemiologije

Akromegalija je rijetka, teška i progresivna multisistemska bolest uzrokovana dugotrajnim prekomjernim lučenjem HR ili IGF-I, zbog čega se javlja nerazmjeran rast kostiju, mekih tkiva i unutarnjih organa (1). Visoka razina HR-a i IGF-I dovodi do pojave sindroma koji uključuje artropatiju, promjene lica, prognatizam i netoleranciju glukoze. Ako se poremećaj javi u djetinjstvu, odnosno prije zatvaranja epifiznih ploča u pubertetu, javlja se gigantizam. Naziv akromegalija nastao je od grčkih riječi *ἄκρος* *akros* (ekstremni, krajnji) i *μέγας* *megalos* (velik). I naziv gigantizam grčkog je porijekla (*Γίγαντος*, *Gigantos*); u grčkoj mitologiji postoji rasa divova koja se borila protiv olimpskih bogova. Dijagnostika i liječenje akromegalije zahtijeva suradnju multidisciplinarnog tima.

Neliječena akromegalija praćena je znatnim komorbiditetom, bitno remeti kvalitetu života i uzrokuje preranu smrt. Pojačana smrtnost zbog kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i plućnih disfunkcija povezana je s 30-postotnim smanjenjem očekivane duljine životnog vijeka [1,2]. Kardiovaskularne bolesti obuhvaćaju 60% slučajeva smrtnosti uzrokovane akromegalijom, preostalih 25% otpada na bolesti dišnog sustava, a 15 % na maligne bolesti [3], što se u epidemiološkim studijama u zadnje vrijeme dovodi u pitanje [4,5]. Učinkovita kontrola hipersekrecije HR i IGF-1 te ablacija ili redukcija tumorske mase ublažava manifestacije bolesti i spušta stopu smrtnosti toga hormonalnog poremećaja na vrijednosti kao kod opće populacije [2,6].

Incidencija akromegalije iznosi 3 – 5 oboljelih/milijun/godišnje, a prevalencija 60 slučajeva/milijun stanovnika. Najčešće se dijagnosticira između 45. i 55. godine života. Ne pokazuje rasnu ili spolnu predominaciju. Od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze bolest traje 6 – 10 godina [7].

Uzroci akromegalije

Najčešći uzrok akromegalije jest somatotropni adenom hipofize (98%), a mogući su i drugi izvori produkcije HR-a ili IGF-I [1,8].

Somatotropinomi su gotovo redovito monoklonalni visokodiferencirani benigni tumori i čine oko 20% svih adenoma hipofize. Ta genetska promjena, odnosno mutacija, nije prisutna pri rođenju, ali se događa kasnije u životu. Nastaje kao posljedica nesputane somatotropne proliferacije povezane s unutarnjom staničnom disfunkcijom te promijenjenim endokrinim i parakrinim čimbenicima koji reguliraju sintezu HR-a, njegovu sekreciju i rast somatotropnih stanica. Mitotska aktivnost relativno je niska, čak i u invazivnih adenoma. Nekoliko čimbenika rasta, uključujući disregulirajući receptor za čimbenike rasta fibroblasta, dopamin,

estrogen i faktor rasta živaca uključeni su pretežno u patogenezu prolaktinoma, ali povremeno i u patogenezu somatotropinoma [9]. Invazivni adenomi koji infiltriraju okolne anatomske strukture i imaju povećanu proliferacijsku aktivnost rastu brže i češće se javljaju u mlađih osoba. Karcinom hipofize izuzetno je rijedak, a opisani su samo izolirani slučajevi metastaza iz somatotropinoma [9].

Tablica 1. Najčešći uzroci akromegalije

ADENOMI HIPOFIZE (98%):

- somatotropinomi
- mamosomatotropni
- *acidofil stem – cell adenomi*
- plurihormonalni adenomi

KARCINOMI HIPOFIZE

EKTOPIČKA SEKRECIJA SOMATOLIBERINA (*Growth-hormone releasing hormone*)

(GHRH):

- hipotalamički hamartom i gangliocitom
- ekstrakranijalni karcinoid tumori

EKTOPIČKA SEKRECIJA HR-a:

- intrakranijalni ektopički somatotropinomi
- sekrecija HR-a iz tumora pluća, dojke ili pankreasa

EKTOPIČKA SEKRECIJA IGF-I

HEREDITARNI UZROCI AKROMEALGIJE

- Mc-Cune Albrightov sindrom
 - MEN tip I
 - Familijarna akromegalija
 - Carneyev sindrom
-

Dijagnoza akromegalije

Dijagnoza akromegalije postavlja se na temelju tipične kliničke slike te povišenih vrijednosti IGF-I za dob i spol [1,10]. Vrijednosti IGF-I relativno su stabilne u korelaciji s kliničkim značajkama akromegalije i pokazuju log-linearni odnos s povišenim razinama HR-a [11]. Naime, IGF-1 ima dug poluživot, 18 – 20 sati, pa se razina IGF-1 preporučuje kao najbolji početni test za sve pacijente u kojih se sumnja na akromegaliju. Osim što odražava produkciju HR-a tijekom 24 h, dovoljan je jedan uzorak krvi, što bolesniku ne stvara veću nelagodu. Ipak određivanje IGF-I treba ponoviti za 3 tjedna jer njegova razina, unatoč podešenosti prema dobi i spolu, može varirati i do 30% [12]. Treba biti oprezan u trudnica jer su razine IGF-I dva do tri puta veće od normalnih. Osim što se razina IGF-I smanjuje s dobi, može biti izuzetno niža u osoba sa slabo kontroliranim dijabetesom i insuficijen-

cijom funkcije jetre ili bubrega. Nemogućnost supresije HR-a u OGTT metoda je visoke pouzdanosti. Važno je naglasiti da pouzdanost dijagnoze ovisi o valjanosti biokemijske metode te njezine usklađenosti sa standardima Svjetske zdravstvene organizacije [8,13,15,16,140].

Korisno je odrediti razinu serumskog prolaktina (PRL), čija vrijednost može biti povišena zbog kosekrecije HR-a i PRL-a ili zbog kompresije tumorske mase na infundibulum hipofize i posljedični manjak dopamina (*prolactin inhibitory factor* – PIF). Radi uvida u funkcionalni status preostalog zdravog tkiva hipofize, potrebno je odrediti vrijednosti ostalih hormona hipofize i ciljnih žlijezda.

Magnetska rezonancija (MR) hipofize koristi se za pronalaženje i otkrivanje lokalizacije i veličine tumora koji uzrokuje preveliku produkciju HR-a [17]. MR je najosjetljivija tehnika, osobito za prikaz paraselarnih struktura i kavernoznog sinusa. Kompjutorizirana tomografija (CT) hipofize može se koristiti ako postoji kontraindikacija za MR, naprimjer kod ljudi koji imaju ugrađen elektrostimulator srca ili sličan uređaj [18,19] te u bolesnika koji imaju klaustrofobiju [20]. Za invaziju kavernoznog sinusa najčešće se koristi Knospova klasifikacija [21]. Poželjno je da se neuroradiološka dijagnostika radi u centrima koji se bave tumorima hipofize zbog većeg iskustva neuroradiologa [22].

Ako MR hipofize ne otkrije izvor hiperprodukcije HR-a, treba odrediti koncentraciju GHRH i IGF-I te daljnjom obradom i snimanjem (CT toraksa, abdomena i zdjelice) tražiti ekstrapituitarni izvor tog poremećaja. U bolesnika sa supraselarnom i paraselarnom propagacijom tumora ili smetnjama vida u anamnezi treba učiniti i kompletnu neurooftalmološku obradu [23,24]. Procjena funkcije hipofize i vidnih polja važna je u preoperativnoj procjeni bolesnika s akromegalijom, osobito kao osnovica procjene uspješnosti ili komplikacija nastalih nakon operacije.

Liječenje akromegalije:

Ciljevi su liječenja:

- ukloniti ili smanjiti somatotropinom
- smanjiti ili normalizirati hiperprodukciju HR-a
- smanjiti pritisak tumora na okolne anatomske strukture
- ukidanje somatskih promjena i metaboličkih abnormalnosti
- olakšati simptome akromegalije
- očuvati normalnu funkciju preostalog zdravog tkiva hipofize
- dobiti uzorak tumorskog tkiva za imunohistokemijske analize
- liječiti eventualne hormonalne nedostatke
- spriječiti recidiv tumora
- postići normalan životni vijek.

Zbog prije spomenute stope povećanog mortaliteta, definiran je biokemijski cilj razine HR-a manji od 2 ng/ml u RIA, odnosno 1 ng/ml u IRMA mjerenju tijekom OGTT-a s pridruženom normalizacijom serumskih koncentracija IGF-I.

Iako je u liječenju adenoma hipofize naglašen individualizirani multimodalitetni pristup prema odluci multidisciplinarnog tima, u liječenju akromegalije metoda prvog izbora jest operacija [25]. Zbog naravi bolesti, operacije somatotropinoma uglavnom su elektivne i izvode se u optimalnom trenutku za bolesnika i za operacijski tim. Bolesnika i obitelj treba detaljno informirati o ciljevima planirane operacije te može li se očekivati radikalno odstranjenje tumora ili njegova redukcija. Isto tako bolesnik mora biti obaviješten o potencijalnim komplikacijama prije dobivanja informiranog pristanka [26]. U rijetkim situacijama – kao što su rapidno progresivno pogoršanje vida, klinički i radiološki dokazi apopleksije adenoma, odnosno prisutnost rinolikvoreje (što je rijetkost u akromegaliji) – postoji potreba za hitnom operacijom [23,24,26-28]. Ti događaji viđaju se češće u slučaju makroadenoma.

Operativna je trauma, osobito u standardnom mikrokirurškom ili endoskopskom transsfenoidnom pristupu, minimalna i bolesnici je lako podnose [29-31]. Kontraindikacije operativnog liječenja jesu nesklonost bolesnika zahvatu, kardiomiopatija težeg stupnja ili plućna bolest te nedostatak ekspertnog tima za pituitarnu kirurgiju [13,32]. Znaci upalnog procesa na operativnoj trasi, koagulopatija i metabolički disbalansi moraju se riješiti prije operacije. Svi problemi vezani uz akromegaliju, kao što su hipertenzija, ishemijska bolest srca, kardiomiopatija, periferne vaskularne bolesti, poremećaji funkcije štitnjače i diabetes melitus, trebaju biti pod kontrolom prije, tijekom i nakon operacije. U slučajevima vrlo velikih i invazivnih somatotropinoma neki autori posežu za preoperativnom primjenom analoga somatostatina radi smanjenja vrijednosti HR-a i njegovih metaboličkih učinaka, ali i smanjenja tumora, čime se olakšava provođenje kirurške terapije [33,34]. Metaanalize više dosadašnjih studija sugeriraju da velike somatotropinome prije kirurškog liječenja treba tretirati dugodjelujućim somatostatinskim analogima [35].

U primjeni su dvije varijante transsfenoidnog pristupa: mikrokirurška i endoskopska. Transsfenoidni mikrokirurški pristup izvodi se pod mikroskopom. Ovisno o poziciji incizije, postoje tri varijacije: sublabijalni (kada se incizija izvodi kroz rez na gingivi gornjeg labijalnog sulkusa), transseptalni submukozni (kada se rez izvodi na mukokutanoj granici nosnog septuma) i izravni endonazalni (kada nema submukozne disekcije septuma nego se izvodi izravan pristup na prednji zid sfenoidnog sinusa kroz jednu od nosnica). Izbor navedenih varijanti uglavnom ovisi o iskustvu kirurga. Sublabijalni pristup poželjan je u osoba s

malim nosom kao što su djeca jer omogućuje širu ekspoziciju bez rizika da se izazive ruptura nosnice i kozmetičko oštećenje.

U malih tumora preferira se jedan od endonazalnih pristupa zbog veće ugodnosti za pacijenta, s obzirom na to da se u većini slučajeva postoperativna tamponada nosa može izbjeći ili znatno skratiti. Transsfenoidni endoskopski pristup dobiva na popularnosti jer pruža bolje osvjetljenje i šire vidno polje [36-40]. Koristan je pri operacijama makroadenoma gdje su dijelovi tumora skriveni od izravnog pogleda [41,42]. Međutim, glavni nedostatak endoskopske tehnike jest dvodimenzionalan pogled, što uzrokuje gubitak percepcije dubine kirurškog polja. Zasad nema uvjerljivih dokaza o prednostima i boljim rezultatima zasnovanih na većim serijama i dugoročnom praćenju endoskopski operiranih tumora hipofize [30], dapače češće su neke ozbiljne komplikacije [43]. Razvija se i usavršava endoskopski sustav za 3D vizualizaciju kojom je poboljšana percepcija dubine, čime bi se smanjio broj komplikacija i skratilo vrijeme operacije [44]. Starke smatra da je za ishod transsfenoidne operacije somatotropinoma dominantan čimbenik iskustvo pituitarnog kirurga neovisno o izboru endoskopske ili mikroskopske tehnike. Bez obzira na način resekcije, bolesnici s velikim tumorom, visokim preoperativnim razinama HR-a i visokim stupnjem invazivnosti prema Knospovoj klasifikaciji imaju manje izgleda za izliječenje. Razina HR-a neposredno nakon operacije manja od 1,15 ng / mL najbolji je rani, ali i dugoročni prediktor uspješnosti [45].

Najveći uspjeh u liječenju somatotropinoma postiže se u slučaju intraselar-nih neinvazivnih mikroadenoma i vrijednosti HR-a ispod 45 ng/ml. Operacijom se postiže brz i učinkovit rezultat. U specijaliziranim centrima tom se metodom postiže normalizacija HR-a u 80 – 95% operiranih bolesnika [46-48]. Intraselarni makroadenom drugi je oblik po učestalosti gdje se može postići dobra remisija bolesti. Sljedeća su skupina tumori koji se šire jednolično supraselarno. Nešto su nepovoljniji rezultati u tumorima koji su „strukirani“ zbog čvrste strukture dijaf-fragme sele, čime je otežana vizualizacija supraselnog dijela tumora. Transsfenoidni pristup izvodi se na standardni način i njime se maksimalno odstranjuje tumorsko tkivo. Ako kontrolni MR učinjen 6 – 8 tjedana kasnije pokaže reziduu koja se spustila u selu, planira se druga operacija istim pristupom ili transkranijalni zahvat ako je rezidua zaostala supraselarno [49]. Kad adenom dosegne treću moždanu klijetku, ali još uvijek predstavlja jedinstven oblik i ima širok spoj intraselnog i supraselnog dijela, on također može biti uklonjen transsfenoidnim pristupom. Tumori koji se dijelom šire i na *planum sfenoidale* mogu se ukloniti endoskopskim ili mikrokirurškim proširenim transsfenoidnim pristupom [50-53]. To uključuje uklanjanje dijela baze prednje lubanjske jame da bi se tumor eksponiralo što šire.

Tijekom operacijskog zahvata neurokirurg koristi se nizom metoda intraoperacijske kontrole i monitoringa, tako da u svakoj fazi operacije ima pouzdan uvid u tijek operacije. Osim vizualne kontrole operacijskog polja mikroskopom ili endoskopom, redovito se koristimo rendgenskom kontrolom pozicije spekulum i instrumenata. Intraoperativna kontrola MR-om daje uvid u stupanj operacijskog odstranjenja tumora u realnom vremenu [54]. Neuronavigacija omogućuje umrežavanje neuroradioloških podataka s mikroskopom i položajem patološkog procesa i okolnih anatomske struktura u realnom prostoru [55,56]. Mikrodoplerska ultrazvučna sonda omogućuje identifikaciju karotida obraslih tumorom, osobito tijekom reoperacija velikih invazivnih adenoma [57]. Hitna intraoperacijska histološka analiza važan je čimbenik u izboru stupnja kirurške agresivnosti, osobito u slučajevima nejasne granice između zdravog tkiva adenohipofize i adenoma [58]. I intraoperacijsko određivanje hormona dobar je način radikalnosti koji na kraju operacije može pobuditi opravdanu sumnju u postojanje rezidua adenoma i navesti kirurga da pomnije pretraži tumorsku ložu prije zatvaranja operacijskog polja [59,60].

Jedno od najkontroverznijih pitanja u vezi s liječenjem invazivnih adenoma hipofize jest invazija kavernoznog sinusa. Samo u rijetkim prilikama adenomi hipofize uzrokuju pravu invaziju kavernoznog sinusa, jer u većini slučajeva uzrokuju samo pomak te strukture ili utisnuće kroz široke fenestracije medijalnog zida kavernoznog sinusa koji se sastoji samo od jednog sloja dure. U takvim slučajevima tumor se može ukloniti ili bitno reducirati jednim od modaliteta proširenog kosog transsfenoidnog pristupa [53,61,62]. Zbog rizika lezije vaskularnih i neuralnih struktura, intrakavernoznu reziduu poželjno je ostaviti za medikamentozno liječenje i tretman radiokirurškim metodama.

Najčešća indikacija za transkranijalni pristup jest ekstraselarni rast tumora (uglavnom bočno ili straga), mala sela s velikom supraselarnom ekstenzijom tumora, kompaktna nepneumatizirana sfenoidna kost te rezidua nakon transsfenoidne operacije, uz uvjet da je obavlja vješt neurokirurg. Transkranijalski pristup tumorima hipofize nosi visok rizik kompletne ablacije hipofize ili transekcije drška hipofize, što nameće potrebu za stalnom nadomjesnom terapijom. Postoperativne krize svijesti tipa epileptičkih napadaja također su vjerojatnije nakon kraniotomije. Vještina i iskustvo neurokirurga važna je odrednica u postizanju povoljnog kirurškog rezultata. Osim dobre edukacije u specijaliziranom centru, „pituitarni neurokirurg“ treba obraditi najmanje 50 bolesnika s tumorima hipofize godišnje [63].

Ako je operacija uspješna, glavobolja, hiperhidroza, parestezije, izgled lica i otok mekih tkiva poboljšavaju se u roku od nekoliko dana [64]. Stanje s hipergli-

kemijom normalizirano je, odnosno reakcija je također pozitivna, tijekom prvih tjedana, ali ne i stanje s hipertenzijom jer su prethodno etablirane promjene u krvnim žilama i srce u većini slučajeva ireverzibilni [65]. U akromegaličkim bolesnika homeostaza metabolizma glukoze i uspostavljanje osjetljivosti na inzulin može se normalizirati nakon transsfenoidne operacije čak i kad strogi biokemijski kriteriji nisu uspostavljeni, pa su moguće i hipoglikemijske krize u ranom postoperativnom periodu [66]. Nadalje, povećanje okrajina regredira rijetko kao rezultat liječenja i općenito perzistira ostatak života pacijenta. Međutim, kada je bolest pod kontrolom, rast je zaustavljen. Uz to povlače se promjene na mekim tkivima okrajina, što je estetsko poboljšanje, osobito za žene. Istovremeno se postiže i promptna dekompresija okolnih neuralnih struktura i omogućuje oporavak hijazma sindroma ili sindroma kavernoznog sinusa. Glavna prednost operacije jest brzo smanjenje razine HR-a u plazmi na normalu ili blizu normale te izbjegavanje nužnosti cjeloživotnog liječenja skupim lijekovima [32,67]. Isto tako u bolesnika koji se liječe analogima somatostatina i koji slabo reagiraju na lijekove kirurška redukcija tumorske mase od najmanje 75% volumena bitno poboljšava uspjeh medikamentozne terapije neovisno o vrsti lijeka. Takav pristup ujedno smanjuje rizik postoperativnog hipopituitarizma koji se češće javlja nakon pokušaja agresivnijeg kirurškog liječenja [42].

Transsfenoidna operacija u bolesnika s dugogodišnjom akromegalijom često postavlja veći izazov od operacije drugih vrsta selarnih lezija, ali ti se izazovi mogu sigurno i učinkovito prevladati. Važno je prije operacije minuciozno proučiti neuroradiološke nalaze i dostupne anatomske osobitosti konkretnog bolesnika te prema njima isplanirati način operativnog pristupa [68-70]. Brojni lokalni anatomske-morfološki čimbenici nepovoljno utječu na ishod operacije [26]. Sve su okrajine, uključujući i čitavu glavu, povećane, a osobito nos, jezik, mandibula i epiglotis, dok su glasnice zadebljane [71]. Zbog zadebljanih periepiglotičkih nabora, moguća je i slabost rekurentnih živaca s posljedičnom parezom glasnica. Četvrtina bolesnika s akromegalijom ima povećanu štitnjaču koja može komprimirati traheju [72]. To anesteziologu otežava intubaciju endotrahealnim tubusom i održavanje toalete nosne i usne šupljine. U rijetkim slučajevima nakon višekratnih neuspješnih intubacija, uključujući i upotrebu fiberoptičkog bronhoskopa [73], potrebno je u mirnim okolnostima učiniti traheostomu, kroz nju obaviti endotrahealnu anesteziju, te je nakon operacije zatvoriti [72]. Precizna preoperativna procjena prohodnosti gornjih dišnih putova i cjelokupne respiratorne funkcije može znatno prevenirati perioperativne respiratorne komplikacije [73]. Oko 30% neselekcioniranih bolesnika ima veću ili manju devijaciju nosnog septuma, a taj je postotak u akromegaličara znatno veći [74]. Uz to, povećan je

volumen nosnih školjki, sluznica je sukulentnija, a česti su i polipi. Takav nalaz dodatno smanjuje prohodnost nosa, a time i radni prostor za neurokirurga tijekom transseptalnog pristupa bez obzira na činjenicu počinje li on sublabijalnom ili septalnom incizijom. Ako su prisutni polipi, njihovo je odstranjivanje moguće prije operacije ili na samom početku transseptalnog transsfenoidnog pristupa kako bi se povećao slobodni prostor nosnih šupljina i olakšao put [70]. Pneumatiziranost sfenoidnog sinusa i raspored njegovih septa vrlo su individualni, a u bolesnika s akromegalijom često osebujni. Stoga je preoperativno proučavanje njegove anatomije i topografije osobito važno [69]. Cijeli viscerokranium, a osobito mandibula (prognatija), promijenjeni su i mogu otežavati intubaciju [25,75,76]. Poznato je da je u bolesnika s dugotrajnom akromegalijom promijenjen kalibar, pozicija i zavijenost unutarnjih karotidnih arterija, posebice u području kavernoznog sinusa; često je smanjena i interkarotidna distanca [69,77,78]. U rijetkim slučajevima karotide su zbog elongiranosti utisnute u selu, a ponekad se gotovo dodiruju u medijalnoj liniji, što izrazito povećava rizik lezije karotide, koji može biti i letalan [79]. Povišene vrijednosti HR-a mogu biti uzrok promjena strukture stijenke krvnih žila, čime se povećava mogućnost aneurizme unutarnje karotidne arterije [80-85]. Navedene činjenice povećavaju vjerojatnost intraoperativne ozljede karotidne arterije u odnosu na bolesnike s drugim vrstama tumora hipofize, pa ih treba imati na umu. Korištenjem mikrodoplerske sonde ili neuro-navigacije može se spriječiti ta komplikacija. Rekonstrukcija prednjeg zida i dna sele koštanom lamelom kod akromegaličkih bolesnika također povećava rizik stvaranja pseudoaneurizme karotide [86].

Posebnu pozornost na prohodnost gornjih dišnih putova treba obratiti u bolesnika s anamnezom *sleep apnea* [17]. Većina kirurga prije transsfenoidne operacije voli lokalno primijeniti vazokonstriktivno sredstvo. Tradicionalno su se dugo upotrebljavale mješavine kokaina i epinefrina, međutim Xylometazoline, simpatomimetički amin koji djeluje na alfa-adrenoreceptore, dovodi do brze i dugotrajne vazokonstrikcije u trajanju do 8 sati i, kada je u kombinaciji s lidokainom, njegovi su učinci jednaki učincima kokaina [87,88] .

Uspjeh uvelike ovisi i o lokalizaciji, proširenosti i invazivnosti tumora. Čak i uz najiskusnijeg neurokirurga, šansa za izlječenje je mala ako se tumor proširio na kritične strukture mozga ili u kavernozni sinus, gdje operacija može biti rizična. Zbog mogućeg intraoperativnog oštećenja zdravog tkiva hipofize, javit će se neki od oblika hipopituitarizma i potreba za doživotnom nadomjesnom terapijom. Tkivo neurohipofize često je po boji i konzistenciji vrlo slično tkivu somatotropinoma te se zbog smanjene produkcije antidiuretskog hormona kao posljedica operativne traume nerijetko javlja tranzitorni dijabetes insipidus. Potpuna

destrukcija neurohipofize rijetka je komplikacija i zahtijeva trajno nadomještanje antidiuretskog hormona. Mnogi bolesnici s akromegalijom nakon uspješno odstranjenog adenoma i postignute normalizacije HR-a gube retiniranu tekućinu i elektrolite, pri čemu dolazi do povećane diureze, što u ranom postoperativnom periodu može oponašati dijabetes insipidus [89]. Pri odstranjivanju supraselarno proširenih makroadenoma može se javiti likvoreja, koja se implantacijom masnog tkiva u tumorsku ložu uz lokalnu primjenu fibrinskog ljepila sigurno rješava. Međutim, naknadno se, zbog oscilacija intrakranijalnog tlaka (*Valsalva manevar*), može javiti manifestna ili okultna rinolikvoreja. Ako se na vrijeme uoči, moguće ju je uspješno sanirati, ali ponekad se može zakomplicirati gnojnim meningitisom, koji pak može završiti i letalno [90,91]. Intraoperativne i rane postoperativne komplikacije u bolesnika sa somatotropinomima ne razlikuju se od komplikacija koje se javljaju pri operacijama drugih adenoma hipofize [92].

Definicija remisije i postoperativno praćenje

Tijekom protekla dva desetljeća mijenjali su se pojmovi remisije ili „izlječenja“ i kontrole bolesnika [1,8,13,14,15,23,26,46]. Izlječenje od akromegalije definira se na temelju dva kriterija: normalna razina IGF-1 prilagođena dobi i spolu te razina HR-a $< 1,0$ ng/mL (pomoću ultraosjetljive analize). Za suzbijanje, odnosno kontrolu bolesti određen je kriterij kada je vrijednost HR-a $< 2,5$ ng/mL [32]. Ako se postigne takav rezultat, komorbiditet je bitno smanjen, a posebno smrtnost. Iako je poluvrijeme raspada HR-a vrlo kratko (oko 20 minuta), biokemijska kontrola bolesti ne manifestira se odmah nakon operacije. Ako je razina HR-a prvi postoperativni dan manja od 2 ng/mL, postoji velika vjerojatnost da je postignuta i dugotrajna remisija. Za daljnju dijagnostičku potvrdu tjedan do dva tjedna nakon operacije može se učiniti OGTT. Serumski IGF-I treba odrediti nakon 12 tjedana. Ponovni OGTT može se izvesti također nakon 12 tjedana te su, ako je vrijednost HR-a manja od 1 ng/mL, zadovoljeni kriteriji kirurške remisije [93]. Završno biokemijsko testiranje preporučuje se čak 3 – 6 mjeseci nakon operacije, a kontrola MR-om nakon 2 – 3 mjeseca [34]. Remisija se smatra trajnom ako su vrijednosti IGF-I i HR u OGTT-u normalne tijekom 5 godina [32]. Kontrolni MR-ovi preporučuju se ako biokemijski parametri upućuju na perzistiranje bolesti ili se jave neurooftalmološki poremećaji [93,94]. Ako tri mjeseca nakon operacije nije postignuta normalizacija biokemijskih parametara, mora se multidisciplinarno procijeniti bolesnikov status i odlučiti je li on kandidat za reoperaciju, medikamentozno liječenje ili radioterapiju. Reoperacija je indicirana ako je rezidua kirurški dostupna i postoje dobri izgledi za trajno kirurško uklanjanje te ako perzistira kompresija na optičku hijazmu. Važno je dodati da

10 – 15% pacijenata nakon operacije pokazuju nesklad biokemijskih podataka jer oni pokazuju normalizaciju razine HR-a, ali je IGF-1 i dalje visok. Te pacijente treba nastaviti promatrati i preispitivati 6 – 8 mjeseci i ako znaci biokemijske aktivnosti perzistiraju, što upućuje na reziduu tumora, treba razmotriti primjenu drugih terapijskih opcija [95-97]. Pri ocjenjivanju uspjeha kirurške terapije u bolesnika s akromegalijom važno je razlikovati perzistiranje bolesti nakon neuspješne operacije od pravog recidiva nakon biokemijskog izlječenja [98]. Pravi su recidivi akromegalije koji se javljaju nakon duljeg razdoblja potpune biokemijske normalizacije rijetkost. Izgledi da se reoperacijom postigne trajno izlječenje mali su čak i kad je izvodi vrlo iskusan pituitarni kirurg jer su lokalni morfološki parametri u reoperaciji redovito nepovoljniji i nejasniji. Reoperacije su bile praćene i većim brojem ozbiljnih lokalnih komplikacija i većom učestalošću hipopituitarizma [99-101]. To potvrđuje potrebu da se izbor bolesnika za reoperaciju ograniči na one s jasno vidljivom reziduom tumora na MR snimci i minucioznom procenom kirurga da može odstraniti reziduu bez većeg rizika za pacijenta [102]. Yamada u ovu skupinu stavlja i bolesnike koji imaju intoleranciju adjuvantne terapije ili je ne mogu primijeniti zbog visoke cijene. Svi bolesnici s vizualnim preoperativnom deficitom ponavljaju neuro-oftalmološku obradu postoperativno.

Spektar kirurških komplikacija povezanih s operacijama somatotropinoma isti je kao i onih u operacijama bilo koje vrste adenoma [92,103,104]. Mogući su rinitisi, kraste sluznice, kolekcije krvi u paranazalnim sinusima i manje epistakse, ali oni nemaju veće kliničko značenje. Rinolikvoreja, a potom i mogući gnojni meningitis, za život su opasne komplikacije koje se pažljivim zatvaranjem lože tumora s autolognim transplantatom masnog tkiva, lokalnom primjenom fibrinskog lijepila i zatvaranjem prednjeg zida sele koštanom lamelom modeliranom od rostruma sfenoidne kosti mogu spriječiti. Najneugodnija komplikacija u transsfenoidnoj kirurgiji jest lezija unutarnje karotidne arterije, koja, osim što uzrokuje tešku invalidnost, može biti i smrtonosna. Tijekom operacije kirurg najčešće ne može korektno rekonstruirati defekt karotide i mora se zaustaviti krvarenje tamponadom hemostatskim materijalom. Nakon operacije radi se angiografija i defekt popravlja endovaskularnim postavljanjem stenta ili nekog drugog sredstva. Ako se to ne učini odmah, postoji velik rizik od formiranja pseudoaneurizme ili karotidno-kavernozne fistule. Lezije hipotalamusa su rijetke, ali se javljaju kad kirurg pokušava ukloniti supraselarni dio tumora koji je adherentan za držak hipofize, infundibulum i donji dio hipotalamusa. Lezije vidnih živaca i hijazme također su ozbiljne komplikacije, a imaju više mogućih uzroka kao što su problemi kod otvaranja sfenoidnog sinusa i sele, natezanje supraselarnih

struktura, prevelik implantat u tumorskoj loži ili njezin hematom. Brza reoperacija može riješiti problem ako se učini unutar nekoliko sati. U protivnom deficit vida ostaje trajan.

Najčešće zabilježene komplikacije pri transkranijalnom pristupu povezane su s lezijama hipotalamo-hipofizne osi. Stopa dijabetes insipidusa i panhipopituitarizma veća je nego u transsfenoidnom pristupu, a u mnogim su slučajevima stalne. Ozljeđe hipotalamičkih kontrolnih centara također su opisane, ali su, na sreću, rijetke [92].

Prediktori kirurških rezultata

Postoji nekoliko čimbenika koji utječu na ishode kirurškog liječenja akromegalije. Čimbenici vezani za bolesnika: bolesnici mlađi od 25 godina imaju znatno lošiju prognozu od starijih [105,106]. Isto tako bolesnici s kliničkom slikom gigantizma, odnosno gigantoakromegalije, imaju slabe izgleda za izlječenje operacijom. Podatak o prethodnoj operaciji zbog akromegalije također je nepovoljan prognostički čimbenik [8,20].

Prediktori koji se odnose na tumor: Poznat je inverzni odnos preoperativnih vrijednosti HR-a i postoperativnih rezultata [107]. Bolesnici s razinom HR-a < 50 ng /mL prije operacije imaju veću vjerojatnost normalizacije i izlječenja od onih s većim vrijednostima.

Veličina tumora također je važan čimbenik: mikroadenomi imaju znatno bolje izgleda za izlječenje od makroadenoma [108-110]. Tumorski obrazac rasta: bolesnici s tumorima bez ekstraselarnog proširenja imaju veću vjerojatnost za postizanje postoperativne remisije (60 – 73%) u odnosu na one s ekstraselarno proširenim tumorima (0 – 27 %) [111,109] .

Tumorska invazivnost: makroskopska i mikroskopska invazija moždanih ovojnica, osobito dure ili kavernoznih sinusa, najčešći je čimbenik koji negativno utječe na uspjeh kirurškog liječenja [20,112,113]. Histološki izgled: tumori s miješanom sekrecijom HR-a i prolaktina imaju lošiju prognozu nego tumori koji luče samo HR [112]. Čimbenici vezani uz kirurga: općenito je poznato u svim kirurškim disciplinama da je iskustvo kirurga vrlo važan čimbenik, osobito kad je operacija prva linija liječenja neke bolesti kao što je to slučaj s akromegalijom [114,115]. Međutim vrlo je teško objektivno definirati kad je kirurg dobro osposobljen za neku kiruršku disciplinu. Općenito je prihvaćeno da bi pituitarni kirurg trebao operirati minimalno 50 tumora hipofize godišnje da bi imao dobro iskustvo. U centrima za pituitarnu kirurgiju gdje se operiraju velike serije tumora hipofize postoperativni su rezultati bolji, a učestalost je komplikacija manja [92,101,116-121].

U bolesnika koji su imali kliničku sliku, radiološke znake ili intraoperativni nalaz tzv. „apopleksije adenoma“, gdje se zapravo radilo o infarktu tumora ili hemoragijskoj nekrozi, postizani su bolji postoperativni rezultati [20].

S obzirom na to da određen broj tumora nije rješiv samo operativnim pristupom (makroadenomi s infiltracijom kavernoznog sinusa lateralno od karotidne arterije i s transkapsularnom intraarahnoidnom invazijom [91] moguće je primarno medikamentno liječenje ili primarna kirurška dekompresija u nastavku kombinirana s medikamentnom terapijom i/ili radioterapijom u tretmanu rezidualnog tumora. Čak i u većih i invazivnih tumora koji se ne mogu kontrolirati samo operacijom, redukcija tumorske mase povećava udio bolesnika u kojih se postiže postoperativna normalizacija IGF-1, osobito kada je više od 75% tumora uklonjeno [109,122-124].

Od lijekova za liječenje akromegalije rabe se agonisti somatostatinskih receptora (SRA), agonisti dopaminergičkih receptora (DA) i agonisti receptora za hormon rasta (GHRA) (1,79,13,23,53,54,67,125,126). U slučaju trudnoće savjetuje se prekidanje terapije zbog nedovoljno poznate sigurnosti primjene. O toj temi opširnije u drugim poglavljima ove knjige.

Adjuvantna terapija akromegalije

Radioterapijske metode treća su linija liječenja akromegalije. Provede se u bolesnika kod kojih se operacijom i/ili medikamentnom terapijom nije uspjela postići normalizacija biokemijskih markera akromegalije. Rijetko se primjenjuje prije uvođenja medikamentne terapije. Učinci su medikamentne terapije tumorski, a radioterapija ima spor, ali tumoricidan učinak. Stoga se često nakon kirurške redukcije hormonalno aktivnih tumora, s reziduama u kavernožnom sinusu, pristupa radioterapiji. Gotovo 75% somatotropinoma u vrijeme operacije čine makroadenomi koji su često već infiltrirali duru ili kost ili su penetrirali u kavernožni sinus te je njihovo radikalno odstranjenje gotovo nemoguće bez ugrožavanja sigurnosti bolesnika [127]. Nakon mikrokirurške resekcije 10 – 50% bolesnika i dalje će imati povišene vrijednosti biokemijskih markera akromegalije [128,129]. Nadalje, stopa recidiva nakon početka hormonske remisije iznosi 8 – 20% u bolesnika s akromegalijom [130]. U bolesnika sa znacima rezidue somatotropinoma ili recidiva bolesti, radioterapija i medikamentna terapija može se uzimati pojedinačno ili u kombinaciji, kao adjuvantni modaliteti postizanja endokrine remisije i kontrole rasta tumora. U iščekivanju učinka radioterapije bolest se kontrolira medikamentnom terapijom. Cilj takvog pristupa jest uništenje tumora i stvaranje preduvjeta za što raniji prekid medikamentne terapije, koja je relativno skupa.

Konvencionalna radioterapija primjenjuje se u bolesnika s većim i brzorastućim tumorima koji su u bliskom kontaktu s optičkom hijazmom [131]. Provodi se frakcionirano dozama od 1,8 ili 2 Gy tijekom 4 – 6 tjedana kako bi se okolno zdravo tkivo oporavilo između pojedinih tretmana. Ukupna doza zračenja kreće se u rasponu 45 – 55 Gy. Na tu regiju transkutano se može aplicirati maksimalna tumorska doza od 60 Gy. Tom se metodom nakon 10 – 15 godina postiže normalizacija HR-a i IGF-I u 60% bolesnika [132]. Hipopituitarizam je najčešća nuspojava konvencionalnog zračenja i može se javiti s latencijom od 10 i više godina u oko 50% bolesnika [133,134]. Uz to, konvencionalna radioterapija povećava rizik od sekundarnih tumora i cerebrovaskularnih bolesti [13,133-136]. Stereotaktičko zračenje tumora hipofize može se primijeniti u obliku linearnog akceleratora ili gama-noža. Tom metodom tretiraju se manji tumori koji nisu u bliskom kontaktu s hijazmom. Tretman gama-nožom provodi se u jednoj seansi. U precizno definiran volumen i lokalizaciju tumora aplicira se 14 – 34 Gy iz 201 Co⁶⁰ izvora kolimiranih i raspoređenih tako da fokusiraju elektromagnetske zrake konvergirajući ih u cilj, tj. tumor [137]. U više velikih skupina utvrđeno je da je primjena gama-noža učinkovita u liječenju somatotropinoma [138-142]. Učinkovitost radiokirurije bila je manifestnija u smanjenju volumena tumora, a manje uspješna u postizanju endokrinološke normalizacije, definirane normalnim razinama HR-a i IGF-I primjerenim za dob i spol. Hormonalne remisijske stope u većim serijama kreću se 17 – 96% [32,46,57,127,128]. Ta velika razlika među rezultatima radiokirurije u citiranim studijama može se pripisati razlikama u hormonalnim remisijskim kriterijima (razine GH ili IGF-1), dozama zračenja i duljini vremena praćenja. Ima izvještaja o tome da neki lijekovi koji se koriste za liječenje akromegalije, pogotovo somatostatinski analozi, čine tumor manje osjetljivim na radiokiruriju mijenjajući metabolizam tumora i dinamiku staničnog ciklusa [127,141,143,144]. Optimalno vrijeme za uskraćivanje supresivnih lijekova još se uvijek izučava, ali većina autora upućuje na vrijeme 4 – 8 tjedana prije tretmana gama-nožem.

Zajedničke su komplikacije stereotaktičke radiokirurije hipopituitarizam, smetnje vida i lezije kranijalnih živaca [145,146]. Hipopituitarizam se javlja odgođeno i obično se primijeti 1,5 – 5 godina nakon radiokirurškog tretmana [127,144]. U studijama s duljim praćenjem stopa hipofizne disfunkcije ima tendenciju povećavanja. Općenito se vizualne komplikacije javljaju rijetko nakon radiokirurškog tretmana, a njihova je učestalost između 1 i 11 % [127,138,147-149]. Zbog rizika oštećenja vida, upotreba gama-noža ograničava se na lezije udaljene barem 3 mm od vidnog živaca ili klijazme [150]. Za tumore koji su udaljeni manje od 3 mm od optičkih struktura tretman kibernetičkim nožem (*cyber knife*) u više seansi može biti sigurna alternativa [151]. Više autora napominje da su komplikacije nakon ra-

diokirurških procedura češće u bolesnika koji su prethodno tretirani konvencionalnom radioterapijom [127,141]. Nedovoljan je broj studija koje kompariraju konvencionalnu i stereotaktičku radioterapiju te se u odabiru, osim veličine tumora, razmatraju i moguće nuspojave. Osim već spomenutog panhipopituitarizma i mogućih oštećenja vida, definitivno su dokazane veze konvencionalnog zračenja s nastankom sekundarnih tumora i cerebrovaskularnih vaskulopatija s posljedičnim cerebrovaskularnim incidentima [152-154]. Može se reći da radiokirurgija nudi dugoročnu kontrolu tumora u više od 90% bolesnika s akromegalijom, endokrinu remisiju u oko 50% bolesnika i relativno niske stope komplikacija. Čini se da radiokirurgija ima kraću latenciju do pozitivnog funkcionalnog odgovora i manje nuspojava od konvencionalnog zračenja. U većini velikih centara za radioterapiju, radiokirurgija je zamijenila konvencionalnu radioterapiju kao preferirano adjuvantno liječenje bolesnika s akromegalijom koja se ne kontrolira kirurškom ili medikamentoznom terapijom. Adjuvantna terapija, uključujući medikamentoznu terapiju i radioterapiju, skupa je za bolesnika i za zajednicu u izravnom financijskom i socijalnom obliku. Stoga se treba inzistirati na tome da kirurško liječenje u specijaliziranom centru za kirurgiju hipofize obavi najiskusniji kirurg [101,155-157]. Izbor optimalne terapije zahtijeva direktnu suradnju između endokrinologa, neurokirurga, onkologa, radioterapeuta i neurooftalmologa [66].

Čak i kad je operacija uspješna i kad se razine hormona vrate u normalu, ljudi s akromegalijom moraju se pažljivo pratiti godinama zbog mogućeg recidiva bolesti. Određivanje biokemijskih markera IGF-I i HR-a te snimanje MR-om selarnog područja dominantne su kontrolne metode. U slučaju inicijalnog operativnog liječenja prvo postoperativno snimanje MR selarne regije slijedi 3 – 4 mjeseca nakon operacije, a u nastavku se ponavlja ovisno o parametrima biokemijske kontrole. Zbog visokog stupnja sofisticiranosti i sve moćnijih uređaja, MR se s pravom preporučuje kao najbolja slikovna tehnika za prikaz i procjenu adenoma hipofize [158,159] te za praćenje operiranih bolesnika [160]. Međutim, postoperativnome MR-u nedostaje specifičnost. Teško je sigurno razlučiti postoperativne promjene kao što su ožiljak, implantirani materijal ili rezidua adenoma [160,161]. Lokalna invazija kavernoznog sinusa i koštanih struktura sele nije uvijek vidljiva na kontrolnim MR snimkama [162,163]. Dakle, ishod operacije i kontrolu bolesti samo treba temeljiti na rezultatima biokemijskih parametara koristeći se najnovijim kriterijima za normalizaciju i izlječenje. Praćenje bolesnika operiranih zbog akromegalije pomoću biokemijskih markera i MR-a hipofize treba provoditi jednom godišnje u slučaju da je bolest klinički i biokemijski inaktivna. Međutim kod bolesnika s biokemijskim znacima perzistiranja bolesti

praćenje eventualnog rasta tumora s MR-om treba raditi češće, čak i ako su tad pod medikamentnom terapijom ili radioterapijom [164].

U slučaju inicijalnog medikamentnog liječenja prvo snimanje MR-a obavlja se 3 – 6 mjeseci od uvođenja terapije. Daljnja MR praćenja ovisna su o kliničkoj procjeni na osnovi hormonalne kontrole i specifičnog modaliteta medikamentnog liječenja. Ispitivanje pituitarne funkcije i određivanje razina perifernih hormona provodi se najranije tri tjedna, a najkasnije 3 mjeseca postoperativno bez daljnje potrebe za praćenjem u slučaju urednih nalaza. U slučaju primjene radioterapije, periferni hormoni moraju se određivati redovno zbog mogućeg panhipopituitarizma i 10 godina nakon aplikacije zračenja. Primjena nadomjesne terapije zahtijeva redovni hormonalni monitoring.

U slučaju pozitivnog nalaza kardiomiopatije provodi se ultrazvučna obrada srca uz daljnju kontrolu kardiologa. Kolonoskopija i daljnje kontrole u slučaju pozitivnog nalaza polipa provode se prema međunarodnim gastroenterološkim smjernicama [13].

Hipopituitarizam u akromegaličkim pacijenata može biti rezultat kompresije zdravog tkiva hipofize tumorom ili posljedica neurokirurškog tretmana. Stoga funkciju hipofize treba minuciozno procijeniti prije i poslije operacije. Oštećenje funkcije prednjeg režnja hipofize češće je kod bolesnika s makroadenomima. Prema Tomlinsonu i Rosenu [164,165], hipopituitarizam je nađen u 10 – 40% bolesnika s akromegalijom i dovodi do povećane stope smrtnosti unatoč optimalnoj hormonskoj supstituciji. Ipak, Sherlock upozorava na to da davanje velikih doza hidrokortizona (više od 25 mg dnevno) dovodi do povećane stope smrtnosti u usporedbi s davanjem manjih doza tog lijeka te sugerira pažljivo titriranje lijeka. Oko 20% bolesnika koji su prije operacije imali urednu funkciju hipofize, nakon operacije imaju insuficijenciju prednjeg režnja. U 50% bolesnika koji su prije operacije imali monoaksijalnu insuficijenciju uočena je normalizacija funkcije hipofize [115,100].

U odrasloj dobi deficijencija HR-a općenito je dio kombinirane deficijencije hormona adenohipofize (hipopituitarizam fenotip), a najčešće je uzrokovana adenomom hipofize i/ili liječenjem radioterapijom ili operacijom [166]. U odraslih osoba nedostatak HR-a povezan je s promijenjenom konfiguracijom tijela, promijenjenim metabolizmom, smanjenom tolerancijom napora i umanjenom kvalitetom života, te je treba korigirati [167,168].

Zaključak

Akromegalija je kronična bolest koju karakterizira hipersekrecija HR-a. Ona je povezana s morbiditetom i mortalitetom znatno većim od onoga opće popula-

cije. Komorbiditet akromegalije znatno utječe na kvalitetu života. Kontrola razine serumskog HR-a i IGF-1 u akromegaliji može smanjiti morbiditet i mortalitet.

Selektivna transsfenoidna operacija hipofize prva je linija izbora u tretmanu akromegalije. Ona neposredno nudi veće izgleda za normalizaciju HR-a i IGF-1 uz očuvanje funkcije hipofize, smanjuje kompresiju adenoma na lokalne strukture i relativno je sigurna. Još uvijek u rijetkim slučajevima velikih, ekstraselarno proširenih tumora postoji indikacija za transkranijalni kirurški pristup. Povoljni kirurški rezultati vjerojatniji su u mlađih bolesnika s mikroadenomima i bez invazije kavernoznog sinusa [169,170]. Relativno česte rezidue i rijetki recidivi s hipersekrecijom HR-a nakon operacije i dalje su problem. Stoga je potreban precizan i kritičan odabir sekundarnog tretmana.

Ponovna operacije može biti korisna i treba je predložiti podskupini bolesnika koji imaju radiološki prepoznatljiv recidivirajući tumor koji je kirurški dostupan. Ponovljena transsfenoidna operacija može dovesti do normalizacije HR-a i IGF-I u gotovo 60% bolesnika s recidivirajućom ili perzistirajućom akromegalijom [171,172]. Čak i smanjenje tumorske mase može dovesti do bitnog poboljšanja odgovora na medikamentnu terapiju.

Konvencionalna radioterapija danas se više ne primjenjuje u liječenju akromegalije zbog nuspojava kao što je hipopituitarizam, optička neuropatija i sekundarni tumori mozga. Moderne stereotaktičke tehnike predstavljaju manji rizik od sekundarne maligne bolesti, međutim nude vrlo malo poboljšanje učinkovitosti u odnosu na konvencionalnu radioterapiju i još uvijek uzrokuju slične stope hipopituitarizma. Medikamentna terapija ima sve veću važnost u liječenju akromegalije. U slučajevima kad je smanjenje volumena tumora od pomoći u poboljšanju ishoda operacije ili u bolesnika s neprihvatljivo visokim rizikom kirurškog liječenja, medikamentna terapija postaje prva linija liječenja akromegalije. Multidisciplinarni tim koji uključujeiskusne neurokirurge, endokrinologe, radiologe i onkologe treba zauzeti individualiziran pristup svakom bolesniku i predložiti mu najučinkovitiju terapiju [173]. Iako je povijest kirurškog liječenja akromegalije dulja od 100 godina, medikamentna se terapija razvija sve bržim tempom i u skoroj će budućnosti preuzeti vodeće mjesto.

Literatura

1. Melmed S; Science in Medicine Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2009; 119(11):3189-3202.
2. Ayuk J, Sheppard MC; Does acromegaly enhance mortality? Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008; 9:33-39.
3. Berkmann S, Fandino J, Muller B, Kothbauer K, Henzen C, Landolt H. Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland. Swiss Med Wkly. 2012; 142:w13680

4. dler J. R. Jr., Gibbs I. C, Puataweepong P, Chang S. D; Visual field preservation after multission CyberKnife radiosurgery for perioptic leons. *Neurosurgery* 2006; 59:(2) suppl,244-253,
5. Holdaway I M, Rajasoorya R C, Gamble G D. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):667-674.
6. Dekkers, OM, Biermasz, NR, Pereira, AM, Romijn, JA, Vandenbroucke, JP Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93:61-67.
7. Melmed, S. Medical progress: acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:2558-2573.
8. Lonser R.R, Kindzelski B. A, Mehta G.U, Jane J. A, Oldfield E. H; "Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010; 95:(9)4192-4196,
9. Asa, SL, Ezzat, S; The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu. Rev. Pathol.* 2009. 4:97-126
10. Massart, C., Poirier, JY; Serum insulin-like growth factor-I measurement in the follow-up of treated acromegaly: comparison of four immunoassays. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 373:176-179
11. Clemmons, DR, et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301:1138-1142.
12. Guinto G, Abdo M, Zepeda F, Ar'echiga N, Mercado M; Acromegaly: Role of Surgery in the Therapeutic Armamentarium. *International Journal of Endocrinology* 2012. Article ID 306094,1-13.
13. Kastelan D, Dusek T, Vizner B, Gnjidić Z, Orlić ZC, Kusec V, Heinrich Z, Vrkljan M, Korsić M; Croatian Society of Endocrinology guidelines for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Lijec Vjesn.* 2012 Mar-Apr; 134(3-4):65-8.
14. Bidlingmaier M, Strasburger C. J; Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary*, 2007; 10:(2)115-119,
15. Brooke A. M, Drake W. M; Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly, *Pituitary*, 2007; 10:(2)173-179,
16. Giustina A., Chanson P, Bronstein M. D; A consensus on criteria for cure of acromegaly. *Journal of ClinicalEndocrinology and Metabolism*, 2010; 95:(7)3141-3148,
17. Manjila S, Wu O. C, Khan F. R, Khan M. M, Arafah B. M, Selman W. R; Pharmacological management of acromegaly: a current perspective. *Neurosurgical Focus*, 2010; 29:(4) 1-9,
18. Hat J, Pećina HI. *Neuroradiološka dijagnostika prolaktinoma*. U: Gnjidić Ž. (urednik): *Prolaktinomi - medikamentozno ili kirurško liječenje*. Naklada HAZU, Zagreb 2010; 107-130.
19. Pinker K, Ba-Ssalamah A, Wolfsberger S, Mlynarik V, Knosp E, Trattnig S. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol.* 2005 Jun; 54(3):327-34
20. Zada G, Cavallo LM, Esposito F, Fernandez-Jimenez JC, Tasiou A, De Angelis M, Caffero T, Cappabianca P, Laws ER; Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(4):1-7

21. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space : a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33:610-617. discussion 617-618.
22. Lissett C A, Shalet S M. Management of pituitary tumours: strategy for investigation and follow-up. *Horm Res* 2000 53; (suppl 3)65-70.
23. Gnjidić Ž, Iveković R, Rumboldt Z, Malenica M, Vizner B, Berković M; Chiasma syndrome in acromegalic patients - corelation of neuroradiologic and neuroophthalmologic findings. *Coll. Antropol*. 2002; 26:601-608.
24. Jane J. A, Thapar K, Kaptain G. J. et al. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery*, 2002; 51:(2)435-444.
25. Gnjidić Ž. Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličkih bolesnika operiranih transsfenoidnim pristupom. Doktorska disertacija, Zagreb; 1994.
26. Künzler A, Farmand M; Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg*. 1991; 19(8):332-40.
27. Amar A. P, Weiss M. H; Pituitary anatomy and Physiology. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2003; 14(1):11-23.
28. Ciric I, Mikhael M, Stafford T; Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term followup results. *Journal of Neurosurgery*, 1983; 59:(3)395-401.
29. Jenkins P. J, Bates P, Carson M. N, Stewart P. M, Wass J.A.H; Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:1239-1245.
30. Buchfelder M, Fahlbusch R; The “classical” transsphenoidal approach for resection of pituitary tumors. *Operative Techniques in Neurosurgery*, 2002; 5:210-217.
31. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F; Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery* 2008, 62:1006-1015; discussion 1015-1007.
32. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5):1509-17.
33. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G, Cozzi R; Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):85-92.
34. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, Stevenaert A, Chanson P, Beckers A. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jan; 152(1):61-6.
35. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Apr 25; 8(4):e61523.

36. Sheehan MT, Atkinson JL, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB. Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:661-670.
37. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2002; 97:293-298.
38. Jho HD. Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol.* 2001; 54:187-195.
39. Nasser SS, Kasperbauer JL, Strome SE, McCaffrey TV, Atkinson JL, Meyer FB. Endoscopic transnasal pituitary surgery: report on 180 cases. *Am J Rhinol.* 2001; 15:281-287.
40. Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9:67-70.
41. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, Schwartz TH; Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2011; 30(4):E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317.
42. Sankhla SK, Jayashankar N, Khan GM; Surgical management of selected pituitary macroadenomas using extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach: early experience. *Neurol India.* 2013; 61(2):122-130.
43. Crowley RW, Dumont AS, Jane JA Jr: Bilateral intracavernous carotid artery pseudoaneurysms as a result of sellar reconstruction during the transsphenoidal resection of a pituitary macroadenoma: case report. *Minim Invasive Neurosurg* 2009; 52:44-48.
44. Tabaee A, Anand VK, Fraser JF, Brown SM, Singh A, Schwartz TH; Three-dimensional endoscopic pituitary surgery. *Neurosurgery.* 2009; 64(5 Suppl 2):288-93; discussion 294-5.
45. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F; Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 25;8(4):e61523.
46. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013; 16(3):294-302.
47. Gnjidić Ž, Sajko T, Kudelić N, Malenica M; Transsphenoidal approaches in pituitary tumor surgery-a review. *Acta Clin Croat* 2006; 45:53-60.
48. De P, Rees DA, Davies N, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: Results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3567-72.
49. Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, Sugita K. The transsphenoidal removal of non-functioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the open sella method and intentionally staged operation [with discussion]. *Neurosurgery.* 1995; 36:668-676.
50. Barkan A, Bronstein M. D, Bruno O. D. et al; Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* 2010; 13:(2)168-175.
51. Kaptain GJ, Vincent DA, Sheehan JP, Laws ER: Transsphenoidal approaches for the extracapsular resection of midline suprasellar and anterior cranial base lesions. *Neurosurgery* 2001; 49:94-101.

52. Kato T, Sawamura Y, Abe H, Nagashima M: Transsphenoidal-transtuberculum sellae approach for supradiaphragmatic tumors: Technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140:715-719.
53. Gnjidić Ž, Sajko T, Malenica M, Kudelić N, Talan-Hranilović J, Rumboldt Z; Oblique transsphenoidal approach to the cavernous sinus. *Neurologia medico-chirurgica* 2008; 48:433-439.
54. Bellut D, Hlavica M, Muroi C, Woernle CM, Schmid C, Bernays RL; Impact of intraoperative MRI-guided transsphenoidal surgery on endocrine function and hormone substitution therapy in patients with pituitary adenoma. *Swiss Med Wkly.* 2012; 23:142:
55. Thomale UW, Stover JF, Unterberg AW; The use of neuronavigation in transnasal transsphenoidal pituitary surgery. *Zentralbl Neurochir.* 2005; 66(3):126-32; discussion 132.
56. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, Schwartz TH; Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2011; 30(4):E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317.
57. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y; Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery.* 2010; 67(4):949-56.
58. Talan-Hranilović J, Vučić M, Ulamec M, Belicza M; Intraoperative frozen section analyses in of the central nervous system and pituitary gland pathology. *Acta Clin Croat* 2005; 44:217-121.
59. Mildner B, Gnjidić Ž; A fast immunoradiometric assay of human growth hormone. *Food Technol. Biotechnol* 1997; 35:33-7.
60. Abe T, Lüdecke DK; Recent primary transnasal surgical outcomes associated with intraoperative growth hormone measurement in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(1):27-35.
61. Kitano M, Taneda M: Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. *J Neurosurg* 2001; 94:999-1004.
62. Destrieux C, Kakou M, Velut S, Lefrancq T, Jan M: Microanatomy of the hypophyseal fossa boundaries. *J Neurosurg* 1998; 88:743-752.
63. Marek J; Progress in the Treatment of Pituitary Adenomas. *Timisoara Medical Journal* 2004; 3:253-257.
64. Cottier JP, Destrieux C, Braunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, Herbreteau D; Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology* 2000; 215:463-469.
65. Laws E. R. Jr.; Neurosurgical management of acromegaly. in *Contemporary Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas.*, Cooper P. R, Ed., American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, Ill, USA, 1990; 53-59.
66. Stelmachowska-Banaś M, Zieliński G, Zdunowski P, Podgórski J, Zgliczyński W; The impact of transsphenoidal surgery on glucose homeostasis and insulin resistance in acromegaly. *Neurol Neurochir Pol.* 2011; 45(4):328-34.
67. Biermasz NR, Van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4596-602.

68. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, Hawkins MM, Bates AS, Stewart PM; ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4216-4223.
69. Laws ER Jr, Piepgras DG, Randall RV, Abboud CF: Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. *J Neurosurg* 1979; 50:454-461.
70. Saeki N, Iuchi T, Higuchi Y, Uchino Y, Murai H, Isono S, et al: Bone CT evaluation of nasal cavity of acromegalics-its morphological and surgical implication in comparison to nonacromegalics. *Endocr J* 2000; 47(Suppl):S65-S68.
71. Hassan SZ, Matz GJ, Lawrence AM, Collins PA. Laryngeal stenosis in acromegaly: a possible cause of airway difficulties associated with anesthesia. *Anesth Anal* 1976; 55:57-60.
72. Hakala P, Randell T, Valli H. Laryngoscopy and fiberoptic intubation in acromegalic patients. *Br J Anaesth* 1998; 80:345-7.
73. Smith M, Hirsch NP: Pituitary disease and anaesthesia, *Br J Anaesth* 2000; 85:3-14.
74. Subaric M, Mladina R. Nasal septum deformities in children and adolescents: a cross sectional study of children from Zagreb, Croatia. *Int. J. of Ped. ORL*; 2002; 63:41-48.
75. Takakura M, Kuroda T; Morphologic analysis of dentofacial structure in patients with acromegaly. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1998; 13(4):277-88.
76. Dostálová S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J; Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003; 31(2):80-7.
77. Skinner DW, Richards SH: Acromegaly-the mucosal changes within the nose and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1988; 102:1107-1110.
78. Laws ER: Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9:67-70.
79. Ebner FH, Kuerschner V, Dietz K, Bueltmann E, Naegelé T, Honegger J: Reduced intercarotid artery distance in acromegaly: pathophysiologic considerations and implications for transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 2009; 72:456-460.
80. Sacher M, Som PM, Shugar JM, Leeds NE: Kissing intrasellar carotid arteries in acromegaly: CT demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10:1033-1035.
81. Andersson IJ, Johansson ME, Wickman A, Bohlooly-Y M, Klintland N, Caidahl K, et al: Endothelial dysfunction in growth hormone transgenic mice. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:217-225.
82. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al: Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3174-3179.
83. Seda L Jr, Cukiert A, Nogueira KC, Huayllas MK, Liberman B: Intrasellar internal carotid aneurysm coexisting with GHsecreting pituitary adenoma in an acromegalic patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66:99-100
84. Weir B: Pituitary tumors and aneurysms: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1992; 30:585-591.
85. Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:763-71.

86. Curto L, Squadrito S, Almoto B, Longo M, Granata F, Salpietro F, et al: MRI finding of simultaneous coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma with intracranial meningioma and carotid artery aneurysms: report of a case. *Pituitary* 2007; 10:299-305.
87. Campbell JP, Campbell CD, Warren DW, Prazma TU, Pillsbury HC. Comparison of the vasoconstrictive and anesthetic effects of intranasally applied cocaine vs xylometazoline/lidocaine solution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107:697-700.
88. Horvat A, Kolak J, Gopčević A, Ilej M, Gnjidić Ž. Anesthetic management of patients undergoing pituitary surgery. *Acta Clin Croat* 2011; 50:209-216.
89. Zada G, Woodmansee W.W, Iuliano S, Laws E.R; Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Asian J Neurosurg*. 2010; 5(1):1-6.
90. Biermasz NR, Van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4596-602.
91. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM, De Divithis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002; 97:293-8.
92. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D; Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*. 1997; 40(2):225-36
93. Lampropoulos K.I, Samonis G, Nomikos P; Factors influencing the outcome of microsurgical transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: A study on 184 patients. *HORMONES* 2013; 12(2):254-264.
94. Lissett CA, Shalet SM, Management of pituitary tumours; strategy for investigation and follow-up. *Horm Res* 2000; 53:65-70.
95. Zada G, Sivakumar W, Fishback D, Singer PA, Weiss MH; Significance of postoperative fluid diuresis in patients undergoing transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2010; 112(4):744-9.
96. Colao A, Auriemma R. S, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R; Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009; 94:(10) 3746-56.
97. Melmed S, Casanueva F, Caravagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4054-8.
98. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr; Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8):3190-8.
99. Espinosa-de-los-Monteros A. L, Sosa E, Cheng S. et al.; Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status, *Clinical Endocrinology* 2006; 64:(3)245-249.
100. Freda P, Nuruzzaman A, Reyes C, et al. Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in re-

- mission with normal insulin-like growth factor-1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:495-500.
101. Clayton R, Stewart P, Shalet S, et al. Pituitary surgery for acromegaly. Should be done by specialists. *Br Med J* 1999; 319:588-9.
102. Long H, Beauregard H, Somma M, et al. Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *J Neurosurg* 1996; 85:239-47.
103. Thapar K, Laws E; Pituitary disorders: comprehensive management. In: Krisht A. F, Tindall T. Eds; *GrowthHormone-Secreting Pituitary Tumors: Operative Management*. Lippincott Williams &Wilkins, 1999; 243-258.
104. Salaun C, Foubert L, Vialatou M, Kujas M, Turpin G; Prognostic factors in the surgical management of acromegaly. *Ann Med Intern* 1999; 150:195-198.
105. Guinto G, Abdo M, Mercado M, Guinto P, Nishimura E, Arechiga N; Diaphragma sellae: a surgical reference for transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *World Neurosurgery*, 2011; 75:(2)286-293.
106. Lüdecke DK, Abe T; Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006; 83:230-239.
107. Oyen W. J. G, Pieters G. F. F. M. Meijer E, Van Laarhoven J, Smals A. G. H, Kloppenborg P. W. C; Which factors predict the results of pituitary surgery in acromegaly? *Acta Endocrinologica* 1988; 117:(4)491-496.
108. Chanson P, Salenave S; Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:17
109. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al; Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:85-92.
110. Luque-Ramírez M, Carreno A, Alvarez Escolá C, del Pozo Picó C, Varela da Costa C, Fajardo Montanana C, Gilabert M, Webb S; Grupo Espanol del estudio OASIS; The OASIS study: therapeutic management of acromegaly in standard clinical practice. Assessment of the efficacy of various treatment strategies. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58(9):478-86.
111. Tindall G. T, Oyesiku N. M, Watts N. B, Clark R. V, Christy J. H, Adams D. A; Transsphenoidal adenomectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: outcome analysis and determinants of failure. *Journal of Neurosurgery* 1993; 78:(2)205-215.
112. Ross D. A, Wilson C. B; Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *Journal of Neurosurgery* 1988; 68:(6)854-867.
113. Marquez Y, Tuchman A, Zada G; Surgery and Radiosurgery for Acromegaly: A Review of Indications, Operative Techniques, Outcomes, and Complications. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:386401.
114. Leach P, Abou-Zeid AH, Kearney T, Davis J, Trainer PJ, Gnanalingham KK; Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve. *Neurosurgery* 2010; 67:1205-1212.
115. Krzentowska-Korek A, Go³kowski F, Ba³dys-Walig³rskaA, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary* 2011; 14:157-162.

116. Connor SE, Deasy NP; MRI appearances of the sphenoid sinus at the late follow-up of transsphenoidal surgery for pituitary macroadenoma. *Australas Radiol* 2002; 46: 33-40.
117. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanalli M; Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2005; 56: 1222-1233.
118. Lissett C A, Shalet S M. Management of pituitary tumours: strategy for investigation and follow-up. *Horm Res* 2000; 53(suppl 3)65-70.
119. Lissett C, Peacy S, Laing I, et al. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone secreting adenomas. *Clin Endocrinol* 1998; 49:653-7.
120. Yamada S, Aiba T, Takada K, et al. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1996; 45:291-8.
121. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton I, et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol* 1999; 50:561-7.
122. Jain AK, Gupta AK, Pathak A, Bhansali A, Bapuraj JR, Endonasal transsphenoidal pituitary surgery: is tumor volume a key factor in determining outcome? *Am J Otolaryngol* 2008; 29:48-50.
123. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al, Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:61-66.
124. Ferone D, Colao A, van der Lely AJ, Lamberts SW; Pharmacotherapy or surgery as primary treatment for acromegaly? *Drugs Aging*. 2000; 17(2):81-92.
125. Higham C.E, Atkinson A. B., Aylwin S., Bidlingmaier M., Drake W. M., Lewis A., Martin N. M., Moyes V., Newell-Price J., Trainer P. J.; Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97: (4) 1187-1193.
126. Fleseriu M, Delashaw J. B., Cook D. M; Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus* 2010; 29(4):1-12.
127. Laws E. R., Vance M. L., Thapar K; Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Hormone Research*, 2000; 53(3):71-75.
128. Jagannathan J, Sheehan J. P, Pouratian N, Laws E. R, Steiner L, Vance M. L; Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2008; 62(6):1262-1269.
129. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T; Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 2009; 12(1):3-10.
130. Rowland N. C, Aghi M. K; Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurgical Focus* 2010; 29:(4) 1-10.
131. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr, Randall RV; Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg.* 1986; 65(6):733-44.

132. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr; 91(4):1239-45.
133. Wass J. Long-term effects of radiotherapy for acromegaly. *Metabolism* 1996; 45:107-8.
134. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:214-23.
135. Biermasz N, Van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 85:2476-82.
136. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M; Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb; 90(2):800-4.
137. Heinrich Z; Radiokirurgija tumora hipofize gama nožem. U: Vizmer B: Bolesti hipofize. Medicinska naklada, Zagreb 2005; 291-300.
138. Stapleton C. J, Liu C. Y, Weiss M. H; The role of stereotactic radiosurgery in the multimodal management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgical Focus* 2010; 29:(4)1-9.
139. Kobayashi T, Mori Y, Uchiyama Y, Kida Y, Fujitani S; Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma: is the disease difficult to cure? *Journal of Neurosurgery*, 2005; 102:119-123.
140. Jane J. A. Jr, Vance M. L, Woodburn C. J, Laws E. R; Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurgical Focus* 2003; 14:(5)1-5,
141. Zhang N, Pan L, Dai J. et al; Gamma Knife radiosurgery as a primary surgical treatment for hypersecreting pituitary adenomas. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2000; 75:123-128.
142. Pollock B. E, Jacob J. T, Brown P. D, Nippoldt T. B; Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *Journal of Neurosurgery* 2007; 106(5):833-838.
143. Wan H, Chihiro O, Yuan S; MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2009; 28(1):36.
144. Sheehan J. P, Pouratian N, Steiner L, Laws E. R, Vance M. L; Gamma knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes: clinical article. *Journal of Neurosurgery* 2011; 114(2):303-309.
145. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3400-7.
146. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:214-23.
147. Landolt A. M, Haller D, Lomax N. et al: Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(3):1287-1289.

148. Voges J, Kocher M, Runge M. et al; Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer*, 2006; 107(6):1355-1364.
149. Castinetti F, Taieb D, Kuhn J. M. et al; Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(8):4483-4488.
150. Zhang N., Pan L, Dai J. et al; Gamma Knife radiosurgery as a primary surgical treatment for hypersecreting pituitary adenomas," *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2000; 75:123-128.
151. Petrovich Z, Jozsef G, Yu C, Apuzzo M. L. J; Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurgery Clinics of North America* 2003; 14:147-166.
152. Minniti G, Scaringi C, Maurizi R; Radiation techniques for acromegaly. *Radiation Oncology* 2011; 6(167):1-8.
153. Gittoes N J, Sheppard M C, Johnson A P. et al Outcome of surgery for acromegaly-the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 1999; 92(12):741-745.
154. Brada M, Burchell L, Ashley S. et al The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3):693-698.
155. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JRE, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone secreting adenomas. *Clin Endocrinol*. 1998; 49:653-657.
156. Ahmed S, Elsheikh M, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol*. 1999; 50:561-567.
157. Lana A. Del Porto, Simon V. Liubinas, and Andrew H. Kaye; Treatment of persistent and recurrent acromegaly. *Journal of Clinical Neuroscience* (2011); 18:181.
158. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB, Transphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and longterm results. *J Clin Endocrinol* 1998; *Metab* 83:3411-3418.
159. Gao R, Isoda H, Tanaka T, et al, Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *Eur J Radiol* 2001; 39:139-146.
160. Markus JB, Franchetto AA, Goh R, The use of intravenous contrast in postoperative MR imaging of pituitary macroadenomas. *Clin Immunol* 1999; 23:5-10.
161. Candrina R, Gasparotti R, Galli G, Rukgerri G, Bollati A, Comparison between computed tomography and magnetic resonance imaging in the postoperative evaluation of acromegalic patients. *Recenti Prog Med* 1991; 82:509-513.
162. Baleriaux D, Jacquemin C, Lemort M, Magnetic resonance imaging of the pituitary gland and the sella turcica region. Normal and pathological aspect. *Ann Endocrinol (Paris)* 1990; 51:173-18.
163. Dina TS, Feaster SH, Laws Jr ER, Davis DO, MR of the pituitary gland postsurgery; serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR Am J* 1993; *Neuroradiol* 14:763-769.

164. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM; Association between premature mortality and hypopituitarism. West midlands prospective hypopituitary study group. *Lancet* 2001 357:425-431.
165. Rosen T, Bengtsson BA Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285-288.
166. Brada M, Ashley S, Ford D. et al Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:713-717.
167. Shalet S M, Toogood A, Rahim A. et al The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19(2):203-223.
168. Carroll P V, Christ E R, Sonksen P H. Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assessment of current knowledge. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:231-238.
169. Salaun C, Foubert L, Vialatou M, Kujas M, Turpin G; Prognostic factors of surgical cure of growth hormone secreting pituitary adenomas. *Annales de Medecine Interne* 1999; 150(3):195-198.
170. Kreutzer J, Vance M. L, Lopes M. B. S, Laws E. R; Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(9):4072-4077.
171. Buchfelder M, Brockmeier S, Fahlbusch R, et al. Recurrence following transsphenoidal surgery for acromegaly. *Horm Res* 1991; 35:113-8.
172. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, et al. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery* 2010; 67:949-56.
173. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 *Endocr Pract.* 2011; 17(Suppl 4):1-44.

Summary

Neurosurgical Treatment of Somatotropinomas

Acromegaly is a complex disease that requires the treatment of a multidisciplinary team. The most frequent clinical manifestations are growing of distal parts of the body and some areas of the face. Patients may have arterial hypertension, diabetes mellitus, colonic polyps, cardiomegaly, sleep apnea syndrome, and secondary neurological and endocrine changes. The most common cause of acromegaly is pituitary somatotropinoma.

Surgery is the first treatment used for most patients, regardless of the cause. In the majority of cases, pituitary adenoma can be removed through a transsphenoidal approach. Craniotomy is reserved for rare cases with giant tumors, particularly when they grow toward the middle or posterior cranial fossa.

The efficacy of neurosurgery is affected by tumour size and invasiveness, concentration of basal serum GH and IGF-1, GH at OGTT.

Best surgical results are obtained when the tumor is confined into the sella turcica or if it has a regular suprasellar extension. An immediate postoperative GH level of less than 1.15 ng/mL provides the best immediate predictor of remission. Repeat surgery is indicated if there is residual tumor that is surgically accessible, or if there are persistent mass effects upon the optic chiasm. Hypopituitarism after surgery is more frequent in patients with macroadenoma.

When the disease cannot be controlled with surgery, medical treatment is indicated. Radiation therapy can be also indicated in two main forms for residual tumor with medically refractory patients: radiosurgery for small tumors or fractionated stereotactic radiotherapy for larger ones.

Results of treatment of acromegaly obtained using transsphenoidal approach does not depend on the application of endoscopic and microscopic techniques than on the experience of pituitary surgeons. Regardless of the method of resection, patients with high preoperative levels of growth hormone and invasive tumors have a lower probability to achieve remission.

Keywords: pituitary adenoma; acromegaly; gigantism; neurosurgical treatment; transsphenoidal approach

FARMAKOTERAPIJA SOMATOTROPINOMA

Darko Kaštelan*

Sažetak

Iako je transsfenoidna operacija prva linija liječenja akromegalije, u velikog broja bolesnika ona ne dovodi do remisije bolesti. Stoga medikamentna terapija ima važnu ulogu u liječenju bolesnika kod kojih operacijom nije postignuta kontrola bolesti kao i kod onih koji nisu odgovarajući kandidati za kirurško liječenje. Tri skupine lijekova koji se primjenjuju u liječenju akromegalije jesu agonisti dopamina, analozi somatostatina i antagonisti receptora za hormon rasta. Farmakoterapijski pristup bolesnicima s akromegalijom treba biti individualiziran te treba uzimati u obzir veličinu tumora, koncentraciju GH i IGF-1, komorbiditete, sklonost bolesnika određenoj vrsti terapije i cijenu liječenja.

Ključne riječi: akromegalija; hormon rasta; agonisti dopamina; analozi somatostatina; antagonisti receptora za hormon rasta

Unatoč kontinuiranom napretku neurokirurgije hipofize i razvijanju novih operativnih tehnika, u velikog broja bolesnika operacija ne dovodi do remisije bolesti. U visokospecijaliziranim centrima kontrola bolesti nakon transsfenoidne ablacije somatotropinoma postiže se u oko 80% bolesnika s mikroadenomom i do 60% bolesnika s makroadenomom hipofize [1,2], dok su u manje specijaliziranim centrima rezultati bitno slabiji [3]. Ta, relativno niska, stopa kirurškog izlječenja somatotropinoma otvara velik prostor za medikamentno liječenje navedenih tumora.

Farmakoterapija somatotropinoma u pravilu je druga linija liječenja koja se provodi kod bolesnika kod kojih nakon kirurškog zahvata nije došlo do remisije bolesti. U situacijama kada postoji kontraindikacija za operativni zahvat ili ako, zbog invazije kavernoznog sinusa ili iz nekog drugog razloga, nije moguće učiniti kompletnu resekciju tumora, medikamentno liječenje može biti i prva linija liječenja. Neki autori preporučuju farmakoterapiju kao prvu liniju liječenja i u centrima koji nemaju neurokirurga usko specijaliziranog za kirurgiju selarne regije [4].

* Prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med., specijalist interne medicine, endokrinolog. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za endokrinologiju KBC Zagreb, e-pošta: dkastelan@mef.hr

Ciljevi su medikamentnog liječenja somatotropinoma biokemijska kontrola bolesti, koja se postiže normalizacijom koncentracije hormona rasta (GH) i čimbenika rasta sličnog inzulinu (IGF-1) te redukcija veličine tumora i posljedično smanjenje kompresivnog učinka.

Trenutno se u liječenju akromegalije primjenjuju tri vrste lijekova: analozi somatostatinskih receptora, agonisti dopaminskih receptora i antagonisti receptora za GH.

Agonisti dopamina

Agonisti dopamina lijekovi su koji se koriste ponajprije u liječenju prolaktinoma. Fiziološki dopamin potiče sekreciju GH, no kod bolesnika s akromegalijom dolazi do paradoksalne supresije lučenja tog hormona. Od pet podtipova dopaminergičkih receptora koji imaju različitu distribuciju u pojedinim tkivima, u tkivu hipofize najzastupljeniji je receptor D_2 . U nekoliko istraživanja utvrđena je ekspresija D_2 receptora, ne samo u tumorima hipofize koji imaju sposobnost sekrecije i GH i prolaktina već i u čistim GH secernirajućim adenomima [5,6].

Bromokriptin je neselektivni agonist dopamina koji je niz godina bio jedini lijek za liječenje somatotropinoma. Unatoč upotrebi znatno viših doza nego što je to kod bolesnika s prolaktinomom, samo u 10% bolesnika s akromegalijom dolazi do normalizacije vrijednosti GH i IGF-1 [7]. Potencijalne nuspojave vezane uz upotrebu bromokriptina, kao što su osjećaj slabosti, mučnina i ortostatska hipotenzija, često onemogućuju upotrebu visokih doza tog lijeka.

Kabergolin je selektivniji agonist D_2 receptora, ima dulje vrijeme poluživota koje omogućuje doziranje lijeka 1 – 2 puta tjedno te je potentniji i efikasniji u liječenju akromegalije od bromokriptina, uz manje nuspojave. Niz istraživanja koja su analizirala učinak kabergolina u liječenju somatotropinoma pokazala su da je učinak lijeka ovisan o karakteristikama bolesnika uključenih u istraživanje i dozama kabergolina [8-10]. Najbolji rezultati uočeni su kod bolesnika koji su istovremeno imali i hiperprolaktinemiju te čije su vrijednosti IGF-1 bile samo blago do umjereno povišene. Metaanaliza deset istraživanja bolesnika s akromegalijom pokazala je da se uz primjenu kabergolina normalizacija IGF-1 postiže u njih 34%, a GH u njih 48%. Promjene u koncentraciji IGF-1 korelirale su s predterapijskim koncentracijama IGF-1 i prolaktina te trajanjem liječenja [11].

Budući da je kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti utvrđena povezanost primjene kabergolina s valvularnom bolesti srca [12], postoji određena zabrinutost da bi ta nuspojava mogla biti klinički značajna i kod bolesnika s somatotropinomom, tim više što je povećana sekrecija hormona rasta već udružena s većom učestalošću kardiomiopatije i poremećaja srčanih zalistaka. Ipak, doze

kabergolina koje se koriste u liječenju akromegalije znatno su niže od onih kod Parkinsonove bolesti, a navedena nuspojava tog lijeka nije do sada utvrđena ni kod jednog bolesnika s akromegalijom. Unatoč tome, prije odluke o primjeni kabergolina u liječenju akromegalije preporučuje se da se napravi UZV srca, a da se kod bolesnika kod kojih se utvrdi valvularna insuficijencija dâ prednost drugim lijekovima.

Najveća prednost primjene agonista dopamina jest oralna primjena lijeka i relativno niska cijena liječenja. Ipak, učinak dopaminskih agonista zaostaje za onim koji se postiže drugim lijekovima. Stoga se primjena agonista dopamina, ponajprije kabergolina kao potentnijeg lijeka u usporedbi s bromokriptinom, savjetuje u prvoj liniji medikamentne terapije kod bolesnika koji imaju umjereno povišenu koncentraciju IGF-1 ($< 1,5\%$ iznad gornje granice normale). Naime, u toj subpopulaciji bolesnika sa somatotropinomom remisija se postiže u njih oko 50% [11].

Analози somatostatina

Analози somatostatina temelj su medikamentnog liječenja akromegalije, a njihov učinak ostvaruje se vezanjem na somatostatinske receptore na stanicama adenoma hipofize. Postoji pet podtipova somatostatinskih receptora, SST₁₋₅, a na stanicama somatotropinoma najveća je ekspresija podtipova SST₂ i SST₅ [13].

Kratkodjelujući oktreotid bio je prvi somatostatinski analog u liječenju somatotropinoma koji se primjenjivao u obliku potkožnih injekcija 3 – 4 puta dnevno. Razvojem novih formulacija lijeka s produženim djelovanjem primjena kratkodjelujućeg oktreotida potpuno je napuštena. Danas se u liječenju akromegalije koriste oktreotid LAR (engl. *Long Acting Repeatable*) i lanreotid ATG (engl. *Autogel*; lijek nije registriran u RH), koji djeluju predominantno na receptor SST₂, te pasireotid LAR, lijek novije generacije koji ima visok afinitet za podtipove somatostatinskih receptora SST₁₋₃ i SST₅. Oktreotid LAR primjenjuje se svaka četiri tjedna u obliku intramuskularne injekcije u dozi od 10 mg, 20 mg i 30 mg, lanreotid ATG svaka četiri tjedna u obliku potkožnih injekcija koje su raspoložive u dozama od 60 mg, 90 mg i 120 mg, a pasireotid LAR svaka četiri tjedna u obliku intramuskularne injekcije u dozi od 40 mg.

Brojna istraživanja u kojima je analiziran učinak analoga somatostatina u liječenju akromegalije polučila su različite rezultate ovisno o kriterijima uključivanja bolesnika u istraživanje. Velika metaanaliza koja je obuhvaćala 44 istraživanja pokazala je da primjena analoga somatostatina dovodi do normalizacije vrijednosti IGF-1 u 48 – 66% bolesnika [14]. Pri kliničkoj interpretaciji tih rezultata treba uzeti u obzir da je velikim dijelom bila riječ o preselekcioniranim bolesni-

cima. Naime, u više od 50% bolesnika koji su uključeni u navedena istraživanja prethodno je utvrđena osjetljivost tumora na primjenu analoga somatostatina. Kasnije provedeno istraživanje na uzorku neselekcioniranih bolesnika pokazalo je da se primjenom analoga somatostatina kod bolesnika sa somatotropinomom normalne vrijednosti GH i IGF-1 postižu kod njih 20 – 30% [15].

Iako se analozi somatostatina primjenjuju prije svega kao druga linija liječenja akromegalije, nakon što operativni zahvat nije doveo do remisije bolesti, nekoliko je istraživanja pokazalo dobar klinički učinak tih lijekova i kada su primijenjeni u prvoj liniji liječenja, ponajprije uslijed djelovanja na smanjenje veličine tumora. Bevan i sur. u svojem su istraživanju utvrdili smanjenje tumora u 51% bolesnika u kojih su analozi somatostatina bili primarna terapija, a u njih 27% kada su korišteni nakon operativnog zahvata ili radioterapije [16], dok je istraživanje Colao i sur. pokazalo da je učinak na smanjenje tumora jednak, bilo da je prva linija terapija bila kirurški zahvat bilo da je to bila primjena analoga somatostatina [17]. Prospektivno istraživanje 62 bolesnika s novootkrivenom akromegalijom pokazalo je da dugotrajna primjena analoga somatostatina u 82% bolesnika dovodi do smanjenja veličine tumora > 25% [18]. Velika metaanaliza koja je uključivala 41 istraživanje s 1.685 bolesnika pokazala je redukciju veličine tumora u 66% bolesnika liječenih oktreotidom LAR [19].

Kod bolesnika kod kojih unatoč primjeni konvencionalnih doza analoga somatostatina nije postignuta kontrola bolesti jedna je od opcija i povećanje doze lijeka. U istraživanju koje je uključivalo 11 bolesnika kod kojih remisija bolesti nije postignuta primjenom uobičajenih doza analoga somatostatina, povećanjem doze do 60 mg i.m. svakih 28 dana normalne vrijednosti IGF-1 postignute su u njih 4 [20]. Nasuprot tome, kod nekih bolesnika prisutan je produljeni učinak analoga somatostatina na sekreciju hormona rasta iz tumora, pa je, sukladno tome, moguće produljiti razmak između dvije doze lijeka na 6 – 12 tjedana [21]. Štoviše, kod dijela bolesnika kod kojih se kontrola bolesti održava malim dozama analoga somatostatina (raspon između dvije doze lijeka od 20 mg $\geq$ 8 tjedana) moguće je prekinuti terapiju [22].

Pasireotid (SOM230) analog je somatostatina novije generacije koji ima afinitet na podtipove receptora SST₁, SST₂, SST₃, i SST₅. Zbog drugačijeg profila vezanja na somatostatinske receptore, taj lijek ima jači inhibitorni učinak na sekreciju GH u usporedbi s oktreotidom/lanreotidom. Kliničko istraživanje faze II pokazalo je da je pasireotid učinkovitiji u kontroli GH i IGF-1 u usporedbi s primjenom kratkodjelujućeg oktreotida [23]. Nakon tri mjeseca primjene pasireotida u dozi 200 – 600 ug dva puta dnevno, 27% bolesnika postiglo je biokemijsku remisiju bolesti, a u njih 39% došlo je do znatnog smanjenja veličine tumora. U

istraživanju faze III [24] uspoređivan je učinak pasireotida LAR (40 mg i.m. 1x mjesečno) i oktreotida LAR (20 mg i.m. 1x mjesečno). Postotak bolesnika kod kojih je postignuta kontrola bolesti bio je bitno veći u grupi koja je liječena pasireotidom (31,3% prema 19,2%; $P = 0.007$), pri čemu je razlika između lijekova bila znatna samo u normalizaciji vrijednosti IGF-1, ali ne i GH. S obzirom na rezultate tih istraživanja, pasireotid predstavlja odgovarajuću opciju liječenja za bolesnike s akromegalijom koji su rezistentni na stariju generaciju analoga somatostatina koji imaju afinitet predominantno na receptor SST₂.

U nekoliko istraživanja analiziran je utjecaj prijeoperativne primjene analoga somatostatina na ishod kirurškog zahvata. Randomizirano istraživanje Carlsena i sur. na uzorku od 62 bolesnika pokazalo je da prijeoperativna primjena analoga somatostatina u trajanju od šest mjeseci povećava postotak kirurškog izlječenja akromegalije kod bolesnika s makroadenomom [25]. Razlika između dva modaliteta liječenja (operacija u prvoj liniji liječenja ili analog somatostatina šest mjeseci prijeoperativno, a potom operacija), bila je znatna ako je kao kriterij remisije bolesti korišten IGF-1, ali ne i ako je u obzir uzeta koncentracija GH. Osim toga, nije bilo razlike u remisiji bolesti kod tumora koji su invadirali kavernozi sinus. Randomizirano, prospektivno istraživanje sličnog dizajna provedeno na uzorku od 108 bolesnika također je pokazalo da prijeoperativna primjena analoga somatostatina povećava postotak remisije nakon operativnog zahvata [26], a isto je potvrdila i nedavno objavljena metaanaliza svih dosadašnjih istraživanja u kojima je analiziran učinak prijeoperativne primjene analoga somatostatina na ishod operativnog zahvata [27].

Primjena analoga somatostatina sigurna je i u pravilu nije udružena s ozbiljnim nuspojavama, od kojih se najčešće navode gastrointestinalni simptomi koji uključuju mučninu, proljeve i bol u trbuhu te simptomi vezane za žučni sustav, ponajprije žučne kamence. Analози somatostatina, ponajprije pasireotid, mogu smanjiti sekreciju inzulina i time povećati sklonost hiperglikemiji, što je posebno važno kod bolesnika s akromegalijom koji zbog svoje bolesti imaju veći rizik za nastanak intolerancije glukoze i šećerne bolesti.

Analози somatostatina primjenjuju se prije svega u drugoj liniji terapije, nakon što operativni zahvat nije doveo do remisije bolesti. Primjena tih lijekova u prvoj liniji ima opravdanje kod bolesnika kod kojih postoji mala vjerojatnost za postizanje kontrole bolesti operativnim zahvatom, kod bolesnika koji imaju visok operativni rizik te kod onih koji odbijaju operaciju. Prijeoperativna primjena analoga somatostatina savjetuje se i u centrima koji nemaju optimalne rezultate kirurškog liječenja bolesnika s akromegalijom uzrokovanom makroadenomom hipofize.

Antagonist receptora za hormon rasta

Pegvisomant je pegilirani analog GH koji djeluje kao selektivni antagonist receptora za GH. Lijek se natječe s fiziološkim GH za vezno mjesto na receptoru, sprečava funkcionalnu dimerizaciju receptora i time blokira signal za proizvodnju IGF-1, što ima za posljedicu smanjenu koncentraciju tog hormona. Budući da primjena pegvisomanta ne smanjuje koncentraciju GH, u praćenju učinka lijeka koristi se samo IGF-1.

U inicijalnim kliničkim istraživanjima u > 90% bolesnika uz primjenu pegvisomanta normalizirao se IGF-1 [28,29]. Ipak, u rezultatima opservacijskih studija normalne vrijednosti IGF-1 postignute su kod znatno manjeg postotka bolesnika [30,31], što je vjerojatno posljedica niske doze lijeka koja je korištena u navedenim istraživanjima. Naime, postoji jasna korelacija između predterapijske koncentracije IGF-1 i doze pegvisomanta koja je potrebna za postizanje remisije bolesti. U globalnom, neintervencijskom istraživanju koje je uključivalo > 1.200 bolesnika liječenih pegvisomantom tijekom više godina normalne vrijednosti IGF-1 postignute su u njih 63% [30], pri čemu je prosječna doza lijeka bila 18 mg/dan. Slični rezultati dobiveni su i u drugom opservacijskom istraživanju u kojem je nakon dvije godine primjene pegvisomanta 76,3% bolesnika s akromegalijom imalo normalne vrijednosti IGF-1 [31].

Budući da pegvisomant, za razliku od somatostatina i agonista dopamina, nema antiproliferativni učinak te da djelovanjem na GH receptor kompromitira inhibicijski učinak povišene koncentracije GH na tumor, postoji određeni rizik da uz primjenu pegvisomanta može doći do rasta tumora hipofize. U ranije spomenutoj opservacijskoj studiji porast veličine tumora zamijećen je u 3,2% bolesnika [30]. Od ostalih nuspojava koje se povezuju s primjenom pegvisomanta najčešće su porast jetrenih enzima i reakcija na mjestu injiciranja lijeka.

S obzirom na visoku cijenu liječenja pegvisomantom, lijek se primjenjuje po-najprije kod bolesnika kod kojih primjena drugih terapijskih modaliteta (operativni zahvat, radioterapija, druga medikamentna terapija) nije dovela do remisije bolesti.

Kombinacije pojedinih lijekova u liječenju somatotropinoma

Paralelna primjena agonista dopamina, analoga somatostatina i/ili antagonista receptora hormona rasta obećavajuća je alternativa kod bolesnika kod kojih kontrola bolesti nije postignuta monoterapijom jednim od navedenih lijekova. Istovremenom primjenom kabergolina i analoga somatostatina postiže se bolji terapijski odgovor kod bolesnika kod kojih remisija bolesti nije postignuta mak-

simalnim dozama analoga somatostatina. Prema rezultatima metaanalize pet istraživanja, dodavanje kabergolina bolesnicima liječenim analogom somatostatina kod kojih nije postignuta remisija bolesti dovelo je do pada koncentracije IGF-1 u granice normale u njih više od 50%, a u njih 35% zamijećeno je smanjenje tumora [32]. Učinak kabergolina bio je bolji kod bolesnika koji su imali niže vrijednosti IGF-1, a prisutan je bio i kod onih bolesnika koji su imali normalne vrijednosti prolaktina.

Prospektivno kliničko istraživanje u kojem je analizirana kombinirana primjena kabergolina i pegvisomanta pokazalo je da je istovremena primjena ta dva lijeka učinkovitija u smanjenju IGF-1 nego svaki od njih primijenjen u monoterapiji [33]. Osim toga, dodavanjem kabergolina moguće je smanjiti dozu pegvisomanta, što znatno smanjuje i cijenu liječenja.

Istodobna primjena pegvisomanta i analoga somatostatina također se pokazala uspješnom u liječenju somatotropinoma dovodeći do normalizacije IGF-1 u 95% bolesnika [34], a u 16% njih i do bitnog smanjenja veličine tumora [35]. U bolesnika koji su liječeni kombinacijom pegvisomanta i analoga somatostatina bila je veća učestalost porasta jetrenih enzima.

Zaključak

Medikamentno liječenje somatotropinoma u pravilu se koristi kao druga linija liječenja nakon što operativnim zahvatom nije postignuta remisija bolesti. Analozi somatostatina lijek su prvog izbora u farmakoterapiji somatotropinoma, iako u pojedinih bolesnika, ponajprije onih s nižim vrijednostima IGF-1, monoterapija agonistima dopamina, ponajprije kabergolinom, može dovesti do remisije bolesti. Najveća prednost primjene agonista dopamina jest niža cijena liječenja i peroralna primjena. Antagonisti receptora za hormon rasta koriste se kada drugim oblicima liječenja nije postignuta remisija bolesti. Istodobna primjena dva lijeka različitog mehanizma djelovanja pokazala se uspješnom terapijskom opcijom kada remisija nije postignuta primjenom samo jednog od lijekova.

Literatura

1. Dusek T, Kastelan D, Melada A, Baretic M, Skoric Polovina T, Perkovic Z, Giljevic Z, Jelcic J, Paladino J, Aganovic I, Korsic M. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly: single-center experience. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:e382-5.
2. Holdaway IM. Treatment of acromegaly. *Horm Res* 2004; 62:79-92.
3. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA; UK National Acromegaly Register Study Group (UKAR-2). Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol* 2008; 68:136-42.

4. Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus* 2010; 29:E15.
5. Bression D, Brandi AM, Noursbaum A, Le Dafniet M, Racadot J, Peillon F. Evidence of dopamine receptors in human growth hormone (GH)-secreting adenomas with concomitant study of dopamine inhibition of GH secretion in a perfusion system. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:589-93.
6. Serri O, Marchisio AM, Collu R, Hardy J, Somma M. Dopaminergic binding sites in human pituitary adenomas other than prolactinomas. *Horm Res* 1984; 19:97-102.
7. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:713-35.
8. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:374-8.
9. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Khandji AG, Post KD. Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2004; 7:21-30.
10. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:537-46.
11. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1327-35.
12. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:39-46.
13. Thodou E, Kontogeorgos G, Theodossiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptor types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin Pathol* 2006; 59:274-9.
14. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4465-73.
15. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J; SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2007; 66:859-68.
16. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1856-63.
17. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, Hmissi A, Rees A, Reincke M, Safari M, T'Sjoen G, Bouterfa H, Cuneo RC. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: A randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol* 2009; 70:757-68.
18. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to

- nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1397-403.
19. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PloS One* 2012; 7:e36411.
 20. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, Colao A, Cozzi R, Cannavo S, de Marinis L, Degli Uberti E, Bogazzi F, Mazziotti G, Minuto F, Montini M, Ghigo E. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:331-8.
 21. Turner HE, Thornton-Jones VA, Wass JA. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2004; 61:224-31.
 22. Ramírez C, Vargas G, González B, Grossman A, Rábago J, Sosa E, Espinosa-de-Los-Monteros AL, Mercado M. Discontinuation of octreotide LAR after long term, successful treatment of patients with acromegaly: is it worth trying? *Eur J Endocrinol* 2012; 166:21-6.
 23. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, Buchelt A, Ho YY, Hu K, Farrall AJ, Melmed S, Biller BM, Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2781-9.
 24. Colao A, Bronstein M, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely A, Farrall A, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; on behalf of the Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 (u tisku).
 25. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner SL, Bollerslev J; Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly study group. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2984-90.
 26. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, Lan H, Luo BN, Wang HJ. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:661-6.
 27. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:e61523.
 28. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358:1754-9.
 29. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO,

- Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342:1171-7.
30. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajcic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Häggström M. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1589-97.
31. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ; German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:75-82.
32. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1327-35.
33. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, Martin NM, Moyes V, Newell-Price J, Trainer PJ. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1187-93.
34. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, van der Lely AJ. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365:1644-6.
35. Neggers SJ, de Herder WW, Janssen JA, Feelders RA, van der Lely AJ. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:529-33.

Summary

Pharmacotherapy of Somatotropinomas

Transsphenoidal surgery is usually the first line therapy in patients with acromegaly. However it cannot provide disease control in a significant proportion of patients. Therefore, medical therapy plays an important role in the management of patients who are not candidates for surgery or in whom surgery failed to establish disease remission. Three drug classes are available for the treatment of acromegaly: dopamine agonists, somatostatin analogs and GH receptor antagonist. Treatment approach should be individualized and based on tumor size, GH and IGF-1 concentration, comorbid conditions, patient's preferences and costs of treatment.

Keywords: acromegaly; growth hormone; dopamine agonists; somatostatin analogs; GH receptor antagonists

JESU LI KOD BOLESNIKA S AKROMEGALIJOM TUMORI UČESTALIJI?

Anela Novak*

Sažetak

Neliječena akromegalija skraćuje očekivani životni vijek za desetak godina uzrokujući niz komplikacija. Zloćudni su tumori, nakon kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, treći uzrok smrtnosti bolesnika s akromegalijom. Je li kod tih bolesnika učestalost neoplazmi povećana, ostalo je i do danas pitanje prijepora. Do sada provedene studije uglavnom su bile retrospektivne s malim brojem ispitanika, tako da će nam tek buduće, prospektivne i bolje dizajnirane studije dati odgovor na prethodno pitanje. Ali ono što je do danas jasno pokazano jest povezanost nastanka tumora i neliječene bolesti tijekom duljeg razdoblja u kojem su bolesnici bili izloženi višim razinama GH i IGF-1. Stoga je najvažnije bolest što prije prepoznati, djelotvorno je liječiti i spriječiti razvoj komplikacija. Od početka bolesti treba pažljivo pratiti i provoditi obradu u smislu ranog otkrivanja tumora, a to se odnosi prije svega na polipe debelog crijeva i nodozne promjene štitnjače koje su najčešće neoplazme bolesnika s akromegalijom.

Ključne riječi: akromegalija; epidemiologija; tumori; zloćudni tumori; polipi debelog crijeva

Epidemiologija

Analiza smrtnih ishoda kod bolesnika s akromegalijom ukazuje na to da oko 60% bolesnika umire od kardiovaskularnih bolesti, oko 25% od respiratornih bolesti i oko 15% od malignih bolesti [1-4]. Čimbenik koji najviše utječe na preživljenje tih bolesnika, bez obzira na uzrok smrti, jest razina hormona rasta (GH, *engl. growth hormone*). Snižavanje razine GH ispod 2,5 µg/l ima najpovoljniji utjecaj na ishod smrtnosti [5,6]. Zapravo, ukupna smrtnost bolesnika s akromegalijom najviše je povezana sa stupnjem kontrole razine GH. Ako je razina GH dobro kontrolirana, stopa smrtnosti tih bolesnika gotovo se izjednačava sa stopom smrtnosti opće populacije [2,7].

* Dr. sc. Anela Novak, dr. med., specijalist internist, endokrinolog, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Odjel za endokrinologiju i bolesti metabolizma, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split, Hrvatska, e-pošta: anela.novak@gmail.com

U posljednjih 50-ak godina proveden je niz epidemioloških studija koje su pokušale odgovoriti na pitanje o povezanosti akromegalije s povećanim rizikom nastanka tumora. Dobro je poznata uloga osi GH-IGF-1 (engl. *insulin-like growth factor 1*) u normalnom rastu stanica i tkiva te uloga IGF-1 u tumorogenezi kod ljudi [8], ali povezanost akromegalije s povećanim rizikom nastanka tumora ostaje za sada i dalje predmet rasprava (tablica 1).

Tablica 1. Pregled odabranih studija o riziku nastanka zloćudnih tumora kod bolesnika s akromegalijom [45]

Autor	Godina studije	Broj bolesnika	Zloćudni tumori	% bolesnika	Povećan rizik
prospektivne					
Gullu et al. ⁹	2010.	105	16	15,2	Ne
retrospektivne					
Mustacchi et al. ¹⁰	1957.	223	13	5,8	Ne
Nabarro ¹¹	1987.	256	26	10,2	Samo kod žena
Barzilay et al. ¹²	1991.	87	7	8,0	Da, SIR*2,45
Ron et al. ¹³	1991.	1041	116	8,5	Da, SIR 1,6
Orme et al. ⁷	1998.	1239	79	6,4	Ne
Popovic et al. ¹⁴	1998.	220	23	10,5	Da, SIR 3,39
Higuchi et al. ¹⁵	2000.	44	5	11,4	Samo kod muškaraca
Baris et al. ¹⁶	2002.	1634	177	10,8	Da, SIR 1,5
Kurimoto et al. ¹⁷	2008.	140	22	15,7	ne
Baldys et al. ¹⁸	2010.	101	12	11,9	Bez kontrolne grupe

*SIR – standardized incidence ratio

Prvu studiju u kojoj se istraživao rizik nastanka zloćudnih tumora kod bolesnika s akromegalijom objavili su još davne 1956. g. autori Mustacchi i Shimkin [10]. Uspoređivana su 223 bolesnika s gigantizmom ili akromegalijom, s jedne strane, i hipopituitarizmom, s druge. Broj tumora u svakoj grupi uspoređivan je s očekivanim brojem zloćudnih tumora u općoj populaciji. U suštini, uspoređivanjem dviju krajnjih grupa hipofizne disfunkcije nisu nađene statistički značajne razlike u broju tumora – ni uspoređivanjem tih dviju grupa međusobno ni u usporedbi s općom populacijom. Nadalje, Nabarro je izvijestio o 26 slučajeva zloćudnih tumora kod 256 obrađenih bolesnika s akromegalijom. Incidencija je bila slična kod muškaraca s akromegalijom u odnosu na muškarce iz opće populacije, dok je kod žena s akromegalijom nađen veći broj karcinoma u odnosu na kontrolnu skupinu, i to uglavnom karcinoma dojke (11 promatranih *vs.* 2,6 očekivanih).

Barzilay, Ron, Popović i Baris u svojim su studijama pokazali da bolesnici s akromegalijom imaju veći rizik za nastanak neoplazmi. Sve su te studije retrospektivne i na malom broju bolesnika, jer je akromegalija veoma rijetka bolest, što otežava interpretaciju tih studija.

Svega nekoliko studija bilo je značajnijih jer je u njima obrađeno više od tisuću bolesnika. Tako su Ron i suradnici analizirali podatke o 1.041 muškarcu s akromegalijom koji su bili hospitalizirani u razdoblju 1969. – 1985. godine i dokumentirali 116 slučajeva zloćudnih tumora. Uspoređujući ih s 3,7 milijuna bolesnika koji su bili prvi put hospitalizirani u istoj bolnici, dobili su 1,6 puta veću incidenciju zloćudnih tumora kod bolesnika s akromegalijom. Ali postoji nekoliko zamjerki u dizajnu te studije, od kontrolne grupe koju je činila samo hospitalizirana populacija preko starije životne dobi kontrolne grupe do analize samo muškaraca, što sve otežava interpretaciju dobivenih rezultata [13].

Jedna od važnijih studija u kojima su se istraživali incidencija zloćudnih tumora i mortalitet bolesnika s akromegalijom jest studija Ormea i suradnika [7]. Obrađeno je 1.239 bolesnika te analizirano 16.778 bolesničkih godina isključujući sve bolesnike kojima je drugi tumor dijagnosticiran prije postavljanja dijagnoze akromegalije, a dobiveni podaci uspoređivani su s podacima iz nacionalnog registra za tumore. Ta studija nije ukazala na razliku u incidenciji malignoma između ispitivane i opće populacije (79 *vs* 104 neoplazmi). Ipak, subanaliza je otkrila blago povećanu incidenciju karcinoma kolona (SIR 1,68) i smanjenu incidenciju karcinoma bronha (SIR 0,33).

U nekoliko studija analizirana je incidencija benignih neoplazmi kod bolesnika s akromegalijom i pokazalo se da su one veoma česte. U poljskoj retrospektivnoj studiji u grupi od 101 bolesnika nađena je nodozna struma kod njih 64 (63%), polipi debelog crijeva kod 13 bolesnika (13%), polipi maternice kod 4 bolesnice (4%) i adenom prostate kod 2 bolesnika (2%) [18]. U drugoj retrospektivnoj studiji japanskih autora u kojoj je analizirano 140 bolesnika nađena je nodozna struma u 57% bolesnika, polipi kolona u 40%, polipi želuca u 23% i polipi žučnog mjehura u 14% bolesnika [17].

Patofiziologija

Hormon rasta važan je čimbenik rasta tkiva. Potiče diobu stanica koje se mogu dijeliti te diferencijaciju nekih vrsta stanica uz niz metaboličkih učinaka. Smatra se da hormon rasta većinu učinaka ne ostvaruje izravnim djelovanjem hormona na receptore u ciljnim tkivima (GH-R) već posredno preko intermedijarnih peptidnih hormona, tzv. somatomedina ili inzulinu sličnih čimbenika rasta (IGF). IGF sustav je vrlo složen i čine ga dva peptidna liganda IGF-1 i IGF-2,

njihovi receptori (IGF-IR i IGF-IIR), šest cirkulirajućih veznih proteina (IGFBP, engl. *IGF binding proteins*), devet IGFBP-ima srodnih proteina niskog afiniteta, nazvanih IGFBP – povezani proteini (engl. *IGFBP-related proteins*), i tri obitelji IGFBP proteaza. IGF-1 cirkulira u serumu vezan za IGFBP-3 i kiselu labilnu podjedinicu (ALS, engl. *acid-labile subunit*) kao ternarni kompleks ograničen na krvožilni odjeljak. Kompleks IGF/IGFBP razgrađuje se preko proteaza u cilnom organu te se, kao posljedica, otpušta IGF koji slobodan ima sposobnost biološkog djelovanja. IGFBP vezni proteini imaju stimulatorni i/ili inhibitorni učinak na proliferaciju stanica, a taj učinak može biti potpuno neovisan o IGF proteinima [19]. Povišena aktivnost IGF-1 i IGF-1 receptora povezana je sa staničnom proliferacijom i rastom, dok je povećana aktivnost IGFBP-3 pokretač apoptoze stanica. Tako je u stanjima povišenih razina GH potaknuto povećano stvaranje i IGF-1 i IGFBP-3, što utječe na ravnotežu staničnog rasta, koja je pod dinamičnim utjecajima signala za rast ili apoptozu stanice [5].

Kod akromegalije nalazimo povišene vrijednosti IGFBP-3 koje su u korelaciji s razinom IGF-1, ali ne i aktivnošću IGF-1, što rezultira nizom somatskih obilježja te bolesti. Veoma je važno opažanje da, *in vitro*, IGFBP-3 inhibira IGF-1 potaknut rast stanica karcinoma prostate [20], dok kod stanica karcinoma dojke IGFBP-3 potiče preusmjeravanje u apoptotičku fazu [21]. Također je pokazano da su razine IGFBP-3 u negativnoj korelaciji s rizikom nastanka zloćudnih tumora prostate, dojke i svih tumora crijeva [22-24]. Tako su bolesnici s akromegalijom zbog IGF-1 posredovanog staničnog rasta i povećanja mase stanica, s jedne strane, skloniji tumorskom rastu, a s druge su strane zbog povišenih razina IGFBP-3 zaštićeni jer je potaknuta apoptoza stanica i njihovo uklanjanje. U stanjima patološki povišenih vrijednosti GH, kao što je akromegalija, periferna su tkiva podjednako izložena utjecajima koji potiču, odnosno zaustavljaju, stanični rast [5].

Tijekom godina provedene su brojne retrospektivne i nekoliko prospektivnih studija koje su jedino suglasne u tome da je povećana incidencija polipa debelog crijeva, i to benignih, ali i prekanceroza, kod bolesnika s akromegalijom [5]. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja. Utjecaj GH/IGF-1 sustava; eksperimentalno je pokazana veća ekspresija IGF-1 receptora u zdravim i tumorskim stanicama debelog crijeva, a dobro je poznata uloga IGF-1 u poticanju proliferacije stanica i antiapoptotičkom učinku na stanicama kolorektalnog karcinoma [25,26]. Nadalje, kod bolesnika s akromegalijom nalazimo dulje debelo crijevo u odnosu na kontrolne skupine uz hipertrofiju epitelnih stanica crijevnih kripti i usporen prolazak crijevnog sadržaja [27,28].

Drugi su mogući čimbenik tumorskog rasta žučne kiseline. Nekonjugirana deoksikolna kiselina, *in vitro*, stimulira transformaciju i proliferaciju stanica de-

belog crijeva. U općoj populaciji studije su pokazale da osobe s višom razinom nekonjugirane deoksikolne kiseline u serumu i lumenu crijeva imaju veći rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma [29]. Kod bolesnika s akromegalijom u serumu i lumenu crijeva nalaze se povišene razine sekundarnih žučnih kiselina, što je osobito izraženo u slučaju postojanja karcinoma debelog crijeva. Izgleda da povišene razine žučnih kiselina kod bolesnika s akromegalijom uz dulje crijevo i sporiji prolazak crijevnog sadržaja omogućuju dulji kontakt žučnih kiselina s epitelom crijeva, što povećava njihovu osjetljivost za tumorskim rastom [30,31].

Treći su mogući razlog mutacije tumor-supresorskih gena kao što su p53, APC (od engl. *adenomatous polyposis coli*), DCC (od engl. *deleted in colon cancer*) koje su izolirane iz adenoma i karcinoma crijeva. Većina karcinoma debelog crijeva nema poznatu nasljednu osnovu te se njihova pojava smatra sporadičnom. Najnovija istraživanja pokazuju, međutim, da većina takvih sporadičnih tumora ima somatske mutacije gena APC (mutacije otkrivene samo u tumorima, a ne i u ostalim somatskim stanicama) te da su one prisutne u 60% oboljelih [32,33]. Mutacije se javljaju vrlo rano tijekom nastanka tumora debelog crijeva. U bolesnika s akromegalijom češće se razvijaju adenomatozni polipi debelog crijeva koji se smatraju prekancerozama.

I četvrti, najzanimljiviji, mogući čimbenik jest razina inzulina. Analizom 15 studija koje su uključivale 2.593,935 ispitanika jasno je pokazan povećani rizik nastanka karcinoma debelog crijeva kod bolesnika sa šećernom bolešću, osobito muškaraca. *In vitro* i na animalnim modelima inzulin, poput IGF-1, pokazuje stimulirajući učinak na rast uz antiapoptotički učinak, što je dovelo do razvoja „inzulinske hipoteze“ u razvoju karcinoma debelog crijeva. Akromegalija je povezana s oštećenom tolerancijom glukoze i hiperinzulinemijom uzrokovanom inzulinskom rezistencijom. Colao i suradnici proveli su opservacijsku prospektivnu studiju u kojoj su kod 210 bolesnika s akromegalijom određivali inzulin i glukozu natašte te radili totalnu kolonoskopiju pri uključivanju u studiju. Studija je pokazala povezanost viših razina inzulina natašte s 8,6 – 14,8 puta većim rizikom postojanja adenoma debelog crijeva kod bolesnika s akromegalijom [34].

Polipi debelog crijeva

Nakon nodozne strume, tumori debelog crijeva, kako benigni tako i maligni, najčešće su neoplazme kod bolesnika s akromegalijom. Melmed je analizirao 12 prospektivnih kolonoskopskih studija u kojima je obrađeno 678 bolesnika s akromegalijom. U 45% bolesnika nađeni su polipi, od kojih su 24% bili adenomi, a 21% hiperplastični polipi, dok je karcinoma nađeno 2,5%. Za usporedbu, u općoj

se populaciji kod 20% do najviše 40% asimptomatskih muškaraca starijih od 50 godina nađu polipi. Rizik je još i veći kod bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom, multiplim kožnim izraslinama poput privjesaka ili prethodnim postojanjem polipa, te im je potrebno posvetiti posebnu pažnju [5]. Ako se kod bolesnika s akromegalijom nađe polip, onda je on u oko 50% slučajeva smješten u uzlaznom kolonu, zbog čega je uvijek potrebno učiniti totalnu kolonoskopiju. A ako se otkriveni polip resecira, bolesnik s akromegalijom ima 25% veće šanse da će doći do recidiva unutar tri godine. Kod bolesnika s akromegalijom i ponavljanim polipima debelog crijeva nađene su više razine IGF-1, ali za sada nema dovoljno dokaza o korelaciji razine GH ili IGF-1 i postojanja polipa debelog crijeva [35].

Karcinom debelog crijeva

Incidencija karcinoma debelog crijeva kod bolesnika s akromegalijom najviše je istraživana maligna neoplazma. Većina starijih studija koje su retrospektivne i uglavnom provedene na manjem broju bolesnika dale su potpuno oprečne rezultate [8]. Stoga su zanimljivi rezultati novijih prospektivnih kolonoskopskih studija. Metaanaliza Rokkasa i suradnika u kojoj je obrađeno 700 bolesnika pokazala je incidenciju karcinoma debelog crijeva od 4,6%, što je znatno više od incidencije kontrolne grupe (1,2%, OR = 4,4) [36]. Dvije britanske prospektivne studije dale su pak potpuno različite rezultate. Studija Jenkinsa i suradnika na grupi od 129 bolesnika pokazala je povećanu incidenciju karcinoma (SIR 13,5). Najvažniji aspekt te studije jest da su svim bolesnicima kojima je pri prvoj kolonoskopiji odstranjen polip rađene kontrolne kolonoskopije unutar 3 – 76 mjeseci. Na drugoj kolonoskopiji nađeni su ponovno polipi kod 38% bolesnika, a kod njih 14% radilo se o adenomima koji su, za razliku od hiperplastičnih polipa, bili prekanceroze [37]. Druga studija Renehana i suradnika provedena na 115 bolesnika nije pokazala statistički značajnu razliku koja bi se odnosila na povećani rizik od nastanka karcinoma kod bolesnika s akromegalijom [27]. Jedno od objašnjenja te razlike jest to što su bolesnici u Renehanovoj grupi bili desetljeće mlađi, a prevalencija adenoma povećava se s godinama, tako da je u studijama s mlađom populacijom očekivano niža stopa prevalencije adenoma.

Na osnovi tih oprečnih rezultata studija postoje i nesuglasice oko preporuka za preventivnim kolonoskopijama bolesnika s akromegalijom. Kolonoskopija je invanzivna pretraga s mogućim komplikacijama i preporuka za agresivnijim probirom i učestalim kolonoskopijama može rezultirati s više štete nego koristi za bolesnike. Među kliničkim endokrinolozima prevladava umjeren stav o ko-

lonoskopiji samo pri postavljanju dijagnoze akromegalije. Ovisno o nalazima, daljnje kolonoskopije radile bi se prema smjernicama za praćenje neoplazmi debelog crijeva, bez inzistiranja na redovitim kolonoskopijama svake 2 – 3 godine u slučaju urednog nalaza, kako neki autori preporučuju [46,48].

Tumori štitnjače

Povećanje štitnjače veoma je čest nalaz kod bolesnika s akromegalijom, a uzrokovano je učinkom GH i IGF-1 na rast štitnjače. Palpatorno ili ultrazvučno struma se nalazi u 25 – 92% bolesnika i neovisna je o razinama TSH, ali jasno korelira s razinama GH/IGF-1. Multinodozna struma nalazi se u 65% bolesnika, a s trajanjem bolesti postoji tendencija nastajanja novih čvorova [8]. Čvorovi su uglavnom benigni, a ovisno o tome kako su provedene studije, dobiva se različita prevalencija karcinoma štitnjače koja u općoj populaciji iznosi oko 1%. U analizama većine retrospektivnih studija prevalencija karcinoma štitnjače iznenađujuće je niska, oko 0,1 – 0,2%. Ali u pet prospektivnih studija u kojima je kod svih 650 bolesnika rađen ultrazvučni pregled vrata i citološka punkcija čvorova, prevalencija karcinoma mnogo je veća, od u 1,2 do čak u 5,8% slučajeva. U 86% slučajeva radilo se o papilarnom karcinomu, a 14% folikularnom karcinomu [9,17,38-40]. Razlog češćeg razvoja malignih promjena štitnjače objašnjava se učinkom IGF-1 na tireocite koji posjeduju IGF-1 receptore, što je pokazano u nizu eksperimentalnih radova [14,18]. Drugi mogući razlozi jesu liječenje akromegalije zračenjem hipofize ili u sklopu genetskih bolesti (MEN-1, Carneyev sindrom) [16]. Na osnovi svega spomenutog u preporuke za praćenje bolesnika s akromegalijom uvršten je ultrazvuk štitnjače te citološka punkcija čvorova suspektnih obilježja [49].

Tumori središnjeg živčanog sustava

Kod bolesnika s akromegalijom koji su liječeni radioterapijom zamijećen je povećan rizik za nastanak sekundarnih tumora mozga, od kojih su najčešći meningeomi. Iako nije jasno dokazano, smatra se da u tome najvažniju uloga ima ionizirajuće zračenje, ali se ne može isključiti ni genetska uvjetovanost. S duljinom praćenja bolesnika nije se zamijetilo bitnije povećanje relativnog rizika koji iznosi 2,4% tijekom 20-godišnjeg praćenja. Sekundarni tumori mozga nemaju veći utjecaj na povećanje smrtnosti tih bolesnika, koji uglavnom umiru od cerebrovaskularnih događaja druge multifaktorijalne etiologije [41,42]. Niska incidencija sekundarnih tumora mozga stoga nije razlog za izbjegavanje liječenja tih bolesnika radioterapijom jer je to veoma uspješna metoda liječenja bolesnika s nekontroliranom bolešću [43].

Druge neoplazme

U nekim studijama spominje se veća incidencija neoplazmi i drugih sijela, ali se to nije potvrdilo u više publikacija. Kod muškaraca s akromegalijom benigna hiperplazija prostate nalazi se u 67% bolesnika prosječne dobi 44 godine. Metodom višestruke regresijske analize ustanovljeno je da volumen prostate više korelira s trajanjem bolesti nego s dobi bolesnika [44].

Kod žena s akromegalijom nađeno je nešto više leiomioma maternice, dok je bitno manje karcinoma maternice i jajnika [8]. Za karcinome dojke dobiveni su potpuno različiti rezultati o prevalenciji i relativnom riziku. U Ormeovoj studiji smrtnost od karcinoma dojke bila je 1,6 puta veća kod bolesnica s akromegalijom, dok je incidencija bila čak nešto niža u odnosu na opću populaciju. To ukazuje na činjenicu da nije povećana pojavnost karcinoma dojke, ali ako se on razvije, njegov je tijek agresivniji [7].

Neoplazme hematopoetskog sustava u većini su studija slične incidenciji u općoj populaciji, dok se u nekim studijama uopće ne spominju [12,15].

Većina studija pokazala je da nema veće incidencije za nastanak karcinoma pluća kod bolesnika s akromegalijom. Treba napomenuti i da postoji nešto veći rizik za nastanak nekih rjeđih tumora kao što su tumori kostiju, jednjaka ili bubrega, ali nedostaje potvrda prospektivnih studija za tu tvrdnju [45].

Zaključak

U svih bolesnika s akromegalijom potrebno je pri postavljanju dijagnoze učiniti totalnu kolonoskopiju i UZV štitnjače. Bolesnike s polipom debelog crijeva potrebno je dalje klinički pratiti u skladu sa smjernicama za kliničko praćenje neoplazmi debelog crijeva. Ostali bolesnici prate se prema smjernicama rutinskog praćenja neoplazmi debelog crijeva za opću populaciju ovisno o dobi, spolu i obiteljskoj anamnezi.

Kod bolesnika s nodoznom strumom citološku je punkciju potrebno učiniti ako je čvor suspektnih obilježja. Prema smjernicama za racionalnu dijagnostiku čvora u štitnjači kontrolni se pregledi preporučuju svake 2 – 3 godine, a češće u slučaju kliničke indikacije [47].

Literatura

1. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970; 34:1-16.
2. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in Acromegaly. *Q J Med* 1993; 86:293-9.

3. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:95-102.
4. Swearingen B, Barker FGII, Katznelson L i sur. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3419-26.
5. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2929-34.
6. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF i sur. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:526-9.
7. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2730-4.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews* 2004; 25(1):102-52.
9. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13:242-8.
10. Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and hypopituitarism. *Cancer* 1956; 10:100-4.
11. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26:481-512.
12. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991; 151:1629-32.
13. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni Jr JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68:1673-7.
14. Popovic V, Damjanovic S, Micic D i sur. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:441-5.
15. Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T i sur. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* 2000; 47 Suppl:S57-60.
16. Baris D, Gridley G, Ron E i sur. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002; 13:395-400.
17. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J* 2008; 55:67-71.
18. Bąldys-Waligórska A, Krzentowska A, Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 2010; 61:29-34.
19. Ranke MB, Elmlinger M. Functional role of the insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Res* 1997; 48S:9-15.
20. Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3protease. *J Endocrinol* 1994; 142:407-15.
21. Gill ZP, Perks CM, Newcomb PV, Holly JM. Insulin-like growth factorbinding protein (IGFBP-3) predisposes breast cancer cells to programmed cell death in a non-IGF-dependent manner. *J Biol Chem* 1997; 272:25602-7.

22. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E i sur. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279:563-6.
23. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA i sur. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351:1393-6.
24. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E i sur. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1990; 91:620-5.
25. Manni A. Endocrine therapy of breast and prostate cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:569-92.
26. Remacle-Bonnet MM, Garrouste FL, Heller S, Andre F, Marvaldi JL, Pommier GJ. Insulin-like growth factor-I protects colon cancer cells from death factor-induced apoptosis by potentiating tumor necrosis factor -induced mitogen-activated protein kinase and nuclear factor B signaling pathways. *Cancer Res* 2000; 60:2007-17.
27. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE i sur. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3417-24.
28. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH i sur. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res* 1996; 56:523-6.
29. Ochsenkuhn T, Bayerdorffer E, Meining A i sur. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; 85:1664-9.
30. Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO i sur. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104:145-51.
31. Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI i sur. Colonic transit influences deoxycholic acid kinetics. *Gastroenterology* 2001; 121:812-22.
32. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H i sur. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet* 1992; 1:229-33.
33. Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R i sur. Characteristics of somatic mutation of the adenomatous polyposis coli gene in colorectal tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 3011-20.
34. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. The Association of Fasting Insulin Concentrations and Colonic Neoplasms in Acromegaly: A Colonoscopy-Based Study in 210 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10):3854-60.
35. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM i sur. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3218-21.
36. Rokkas T, Pistolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3484-9.
37. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T i sur. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:17-22.
38. Ruchała M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Waśko R, Sowiński J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30:382-6.
39. Gasperi M, Martino E, Manetti L i sur. Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:240-5.

40. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C i sur. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:161-7.
41. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:693-8.
42. Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Burchell L, Rajan B. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:713-7.
43. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):800-4.
44. Colao A, Marzullo P, Spiezia S i sur. Effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I on prostate diseases: an ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency, and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1986-91.
45. Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Fularz M, Woliński K. Risk of neoplasms in acromegaly. *Współczesna Onkol* 2012; 16(2):111-7.
46. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and Colorectal Cancer: Risk Assessment Should Be Based on Population-Based Studies. Letters to the editor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1907-12.
47. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509-17.
48. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:21-8.
49. Wolinski K, Czarnywojtek A and Ruchala M. Risk of Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly – Meta-Analysis and Systematic Review *PLoS One*. 2014; 9(2):e88787. Published online Feb 14, 2014.

Summary

Are Tumors More Frequent in Patients with Acromegaly?

Untreated, acromegaly shortens life expectancy by about 10 years, leading to a number of complications. Carcinoma, next to vascular and respiratory diseases, is the third most frequent cause of death in acromegalic patients. The influence of acromegaly on increased incidence of both, malignant and benign tumors remains controversial because more of study were retrospective with small number of participants. In patients who had been untreated for a long period of time and show elevated levels of GH and IGF-1 had increased risk of developing neoplasms. Consequently, a quick diagnosis and the implementation of effective treatment play a key role in the management of this disease. Monitoring patients for early detection of potential neoplasms remains a vital part of the treatment, especially colorectal polyps and thyroid nodules who are the most frequently group of neoplasms in acromegalic patients.

Keywords: acromegaly; epidemiology; neoplasms; cancer; colon polyps

CRO-ACRO – HRVATSKI REGISTAR BOLESNIKA S AKROMEGLIJOM

Mirsala Solak*

Sažetak

Registri bolesnika važni su za dugoročno praćenje morbiditeta i mortaliteta rijetkih bolesti kao što je akromegalija. Kako bi se poboljšala zdravstvena zaštita tih bolesnika te, u konačnici, smanjili morbiditet i mortalitet, osnovan je jedinstveni registar bolesnika s akromegalijom u Hrvatskoj. Taj registar, pod nazivom CRO-aCRO, dostupan je u elektroničkom obliku, a cilj mu je poboljšanje skrbi za bolesnike s akromegalijom. Obuhvaća podatke o demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika, odnosno zapise o praćenju morbiditeta, mortaliteta, ishoda pojedinih modaliteta liječenja te učestalosti recidiva bolesti. Postoji jasna potreba za uklapanjem postojećeg registra za akromegaliju u registar svih bolesnika s tumorima hipofize u Hrvatskoj, na čemu se već radi.

Ključne riječi: registar; akromegalija

Akromegalija je rijetka bolest, koju karakterizira skup kliničkih simptoma uzrokovanih prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta. Uz karakteristične kliničke znakove, posljedice su prekomjernog lučenja hormona rasta kronične bolesti (hipertenzija, šećerna bolest, opstruktivna apneja u spavanju, neoplazme, osteoartritis i kardiovaskularne bolesti) koje bitno pridonose smanjenju kvalitete života i mortalitetu.

Dijagnostičke i terapijske mogućnosti za bolesnike s akromeglijom posljednjih su godina znatno napredovale, no rezultati i konačni ishod liječenja često su nezadovoljavajući [1]. Osnovni je uzrok rezidualna bolest nakon operativnog liječenja, najčešće zbog invazivnog rasta makroadenoma [2].

Kada govorimo o rijetkim bolestima, poznato je da su registri bolesnika korisni za dugoročno praćenje morbiditeta i mortaliteta. Do sada nekoliko velikih europskih zemalja ima registar bolesnika s akromegalijom [3-5], a težnja im je osnovati

* Mirsala Solak, dr. med., specijalist interne medicine, Zavod za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC *Zagreb*, Kišpatićeva 12, e-pošta: mirsala.solak@gmail.com

paneuropsku mrežu registara radi objedinjavanja svih podataka o toj rijetkoj bolesti. Kako bi se poboljšala zdravstvena zaštita osoba s akromegalijom te, u konačnici, smanjili morbiditet i mortalitet, nametnula se potreba za osnivanjem jedinstvenog registra bolesnika u Hrvatskoj. Na inicijativu Zavoda za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a *Zagreb* osnovan je Hrvatski registar bolesnika s akromegalijom pod nazivom CRO-aCRO. Taj registar dostupan je u elektroničkom obliku, uz zaštitu pristupa. U registar se upisuju podaci koji su podijeljeni u pet skupina: demografske karakteristike bolesnika, podaci vezani za tumor i hormonski status bolesti, pridružene bolesti, primijenjeni modaliteti liječenja te podaci o funkciji hipofize i hormonskom statusu bolesnika prije i nakon provedenog liječenja.

Osnovni cilj registra jest poboljšanje kvalitete života bolesnika sa akromegalijom te osiguranje kvalitetnije skrbi o njima, ali i prikupljanje prospektivnih i retrospektivnih podataka o demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika, praćenje univerzalnih laboratorijskih parametara, prikaz epidemioloških podataka o mortalitetu i morbiditetu, prikaz učinka pojedinih modaliteta liječenja te praćenje učestalosti recidiva bolesti.

U registar su, za sada, upisani bolesnici liječeni u Zavodu za endokrinologiju KBC-a *Zagreb* u razdoblju 2001. – 2013. godine. Dio podataka obrađen je i prikazan u nedavno objavljenoj publikaciji [6].

Dijagnoza akromegalije postavljena je na temelju karakteristične kliničke slike, povišene vrijednosti IGF-1 u odnosu na referentnu za određenu dob te, u određenim slučajevima, izostanka supresije hormona rasta <1 ug/L u oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT). Podaci o bolesnicima prikupljali su retrospektivno liječnici Zavoda.

U registar je upisano 75 bolesnika (44 žene i 31 muškarac) prosječne dobi u trenutku postavljanja dijagnoze $46,9$ g. $\pm 11,9$ g. Prosječno trajanje simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze akromegalije iznosilo je $4,9$ g. $\pm 4,7$ g., a razdoblje praćenja bolesnika $6,8$ g. $\pm 3,0$ g.

Osamnaest bolesnika (24%) imalo je mikroadenom, a 57 (76%) makroadenom. Kod 19 bolesnika s makroadenomom radilo se o invazivnom tumoru. Dvadeset i devet bolesnika (38,6%) imalo je hipertenziju, 19 šećernu bolest tipa 2 (25,3%), a 20 dislipidemiju (26,6%).

Kod 72 bolesnika (98,6%) učinjena je transsfenoidna operacija adenoma hipofize kao prva linija liječenja, dok su kod tri bolesnika, zbog visokog operativnog rizika, kao prvi modalitet liječenja primijenjeni agonisti somatostatinskih receptora. Kao kriteriji za remisiju akromegalije uzimani su normalna vrijednosti IGF-1 za dob i hormon rasta u slučajnom uzroku $<1,0$ ug/L ili hormon rasta $<0,4$ ug/L u OGTT-u. U slučajevima nepodudarnosti nalaza hormona rasta i IGF-1 ponavljana su mjerenja, pa liječnici i nadalje prate te bolesnike.

Prva linija liječenja dovela je do remisije u 47/75 (62,7%) bolesnika, dok je kod 28/75 bolesnika (37,3%) bolest i dalje bila aktivna te su podvrgnuti drugim modalitetima liječenja: kod 4 je učinjena reoperacija adenoma, kod 13 ih je provedena radioterapija, 8 bolesnika liječeno je agonistima dopaminergičkih receptora, a 18 agonistima somatostatinskih receptora.

Od 28 bolesnika s aktivnom bolešću nakon prve linije liječenja 6 bolesnika ima i dalje aktivnu bolest uz terapiju, 10 je bolesnika u remisiji, dok su nalazi IGF-1 i hormona rasta u 5 bolesnika nepodudarni, te ih liječnici i dalje prate. Kumulativna remisija nakon primjene svih modaliteta liječenja postignuta je u 76% bolesnika.

Budući da je u sklopu kliničkog praćenja akromegalije potrebno optimalno zbrinjavati sve kliničke manifestacije bolesti i komorbiditete, kod 21 bolesnika učinjena je polisomnografija. Određivanjem apneja-hipopneja indeksa (AHI) kod 10 je bolesnika dokazana opstruktivna apneja u spavanju, od čega kod 7 bolesnika teški oblik, a kod 3 umjereni oblik bolesti. Kolonoskopija je učinjena kod 12 bolesnika, kojom su u 5 bolesnika verificirani polipi debelog crijeva. U sklopu praćenja bolesnika s akromegalijom učinjeni su UZV štitnjače, UZV srca i pregled reumatologa, no nalazi su u fazi obrade, stoga ovdje nisu prikazani.

Sustavno i kontinuirano prikupljanje podataka o bolesnicima s akromegalijom u sklopu jedinstvenog registra omogućuje statističku i epidemiološku obradu i evaluaciju podataka, na temelju kojih se mogu donositi zaključci o pridržavanju kliničkih smjernica, kvaliteti rada te primjeni novih modaliteta liječenja. Iz svega navedenog proizlaze potencijalni pozitivni pomaci u kvaliteti skrbi o bolesnicima s akromegalijom i boljem ishodu liječenja. Želja nam je u budućnosti, u suradnji s kolegama iz drugih ustanova, uključiti u registar sve bolesnike s akromegalijom liječene u Hrvatskoj. Postoji jasna potreba za uklapanjem postojećeg registra za akromegaliju u registar svih bolesnika s tumorima hipofize u Hrvatskoj, na čemu se već radi.

Literatura

1. Del Porto LA, Liubinas SV, Kaye AH. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(2):181-90.
2. Sughrue ME, Chang EF, Gabriel RA et al. Excess mortality for patients with residual disease following resection of pituitary adenomas. *LS. Pituitary*. 2011; 14(3):276-83.
3. Mestron A, Webb SM, Astorga R et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol De Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology*. 2004; 115:445-452.
4. Jaquet P, Cortet-Rudelli Ch, Sassolas G et al. French Acromegly Registry. Therapeutic strategies in somato-troph adenomas with extracellular extension: role of the medical

- approach, a consensus study of the French Acromegaly Registry. *Annals of Endocrinology*. 2003; 64:434-441.
5. Quabbe HJ, Franz H, Skrobek-Engel G et al. The German Acromegaly Register. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2004; 112: (Suppl) Abstract V62.
 6. Dusek T, Kastelan D, Melada A et al. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly: single-center experience. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(11): 382-5.

Summary

CRO-aCRO – Croatian Registry of Patients with Acromegaly

Registries for rare diseases, such as acromegaly, are important for long-term monitoring of morbidity and mortality. In order to improve quality of health care for these patients and, ultimately, reduce morbidity and mortality, the registry of patients with acromegaly in Croatia was founded. This registry, called CRO-aCRO, is available in electronic form, and aims to improve the health care of patients with acromegaly. It includes data on the demographic and clinical characteristics of patients, monitoring of morbidity, mortality, outcomes of specific treatment modalities, and frequency of recurrence of the disease. There is a clear need for integration of the existing registry for acromegaly into a registry of all patients with pituitary tumors in Croatia, which is already being done.

Keywords: registry; acromegaly

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE AKROMEGALIJE

Darko Kaštelan*, Tina Dušek**, Živko Gnjiđić***

Akromegalija je skup kliničkih simptoma uzrokovanih prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta. Osim karakterističnih kliničkih znakova poput prekomjernog rasta kostiju lica, šaka i stopala, posljedice su prekomjernog lučenja hormona rasta i šećerna bolest, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti (srčana hipertrofija, aritmije, srčano zatajivanje), opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, osteoartritis i neoplazme. Zbog svoga sporog tijeka, bolest često ostaje neprepoznata dugi niz godina. Procjenjuje se da su kod većine bolesnika simptomima akromegalije prisutni 4 – 10 godina prije postavljanja dijagnoze [1].

DIJAGNOZA AKROMEGALIJE

Uz karakterističnu kliničku sliku, kriteriji za dijagnozu akromegalije uključuju za dob povišen IGF-1 i izostanak supresije hormona rasta u oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT). Budući da interpretacija nalaza HR-a i IGF-1 uvelike ovisi o pouzdanosti i standardizaciji biokemijskih analiza [2], u određivanju tih hormona potrebno je služiti se biokemijskim testovima koji odgovaraju međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije WHO IS 98/574 za HR [3] i WHO IS 02/254 za IGF-1 [4]. Mjerenje IGF-BP3 ne pridonosi znatno unapređenju dijagnostičkog postupka i kliničkog praćenja bolesnika s akromegalijom [5].

LIJEČENJE AKROMEGALIJE

U liječenju akromegalije primjenjuju se kirurške metode, medikamentna terapija i radioterapija.

* Prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med., specijalist interne medicine, endokrinolog, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za endokrinologiju KBC Zagreb, e-pošta: dkastelan@mef.hr

** Dr. sc. Tina Dušek, dr. med., specijalist interne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za endokrinologiju KBC Zagreb, e-pošta: tdusek@mef.hr

*** Prof. dr. sc. Živko Gnjiđić, dr. med., specijalist neurokirurgije i opće kirurgije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice*, Klinika za neurokirurgiju, Vinogradska ulica 29, Zagreb, e-pošta: zivko.gnjidic@gmail.com

a) Kirurško liječenje

U kirurškom liječenju najčešće se primjenjuje transsfenoidni pristup [6], kojim se u specijaliziranim centrima postiže remisija bolesti u 75 – 95% bolesnika s mikroadenomom [7-11] i 40 – 60% bolesnika s makroadenomom hipofize koji luči HR.

Kontraindikacije za kirurško liječenje jesu teška kardiomiopatija i respiratorna insuficijencija te nedostatak ekspertnog kirurškog tima (ekspertnim kirurgom za područje hipofize smatra se onaj koji izvede najmanje 50 operacija hipofize godišnje) [12].

b) Medikamentna terapija

Od lijekova za liječenje akromegalije primjenjuju se agonisti somatostatinskih receptora (SRA), agonisti dopaminergičkih receptora (DA) i antagonist receptora za hormon rasta (GHRA) [13]. Navedeni lijekovi primjenjuju se ponajprije u monoterapiji, no ako se jednim lijekom nije postigla kontrola bolesti, liječenje se nastavlja istovremenom primjenom dva ili tri lijeka.

1. Agonisti somatostatinskih receptora

U liječenju akromegalije primjenjuju se oktreotid LAR (Sandostatin) i lanreotid autogel, koji djeluju prije svega na podtip 2 somatostatinskog receptora (SST₂) te pasireotid LAR, koji djeluje i na ostale podtipove somatostatinskih receptora, uključujući i SST₅.

Liječenje pomoću SRA indicirano je u sljedećim situacijama:

- ako kirurškim liječenjem nije postignuta kontrola bolesti;
- nakon primjene radioterapije, u vremenskom intervalu do postizanja potpunog radioterapijskog učinka koji se ponekad očituje tek nakon 5 – 10 godina;
- prije operacije u trajanju 3 – 6 mjeseci kod bolesnika s visokim operativnim rizikom zbog komorbiditeta vezanih uz aktivnost bolesti;
- ako postoji kontraindikacija za kirurško liječenje.

Ako se dugodjelujućim SRA-om postigne dobra kontrola bolesti, interval između dvije doze lijeka može se produljiti na više od 4 tjedna [14,15].

2. Agonisti dopaminergičkih receptora (DA)

U liječenju akromegalije iz ove skupine lijekova primjenjuju se bromokriptin i kabergolin. Većina kliničkih istraživanja ukazala je na bolju učinkovitost kabergolina u usporedbi s bromokriptinom [16].

Primjena agonista dopaminergičkih receptora indicirana je:

- u bolesnika koji su skloni isključivo peroralnoj terapiji (DA-ovi su jedini peroralni pripravci za liječenje akromegalije);
- u bolesnika s adenomima koji su dominantno laktotropne diferencijacije ako kirurškim liječenjem nije postignuta remisija bolesti.

3. Antagonist receptora za hormon rasta (GHRA)

Liječenje pegvizomantom, trenutno jednim GHRA-om, indicirano je ponajprije kod bolesnika u kojih nakon primjene svih drugih modaliteta liječenja nije postignuta remisija bolesti.

c) Radioterapijske metode

Radioterapijske metode primjenjuju se kod onih bolesnika kod kojih kirurškim liječenjem nije postignuta kontrola bolesti i uključuju stereotaksijsku radiokirurgiju (npr. gama nož) i konvencionalnu radioterapiju (konformalno frakcionirano zračenje). Stereotaksijska radiokirurgija primjenjuje se kod tumora manje veličine koji nisu u bliskom kontaktu s vidnim putem, dok se konvencionalna radioterapija primjenjuje kod većih tumora i onih koji se nalaze blizu optičke hijazme.

Radioterapijom se 5 – 10 godina nakon primjene remisija bolesti postiže u oko 60% bolesnika [17]. Najznačajnija nuspojava radioterapije je hipopituitarizam, koji se može javiti s latencijom od 10 i više godina.

KLINIČKO PRAĆENJE BOLESNIKA S AKROME GALIJOM

U svih bolesnika s akromegalijom potrebno je redovito kliničko praćenje radi procjene učinka liječenja, pravovremenog otkrivanja recidiva bolesti i kontrole potencijalnih komplikacija. Iako ne postoji suglasnost oko duljine praćenja bolesnika nakon postizanja remisije bolesti, ono vjerojatno ne bi trebalo biti kraće od 10 godina.

Određivanje IGF-1 i HR u slučajnom uzorku ili u OGTT-u najbolji je pokazatelj biokemijskog odgovora na bilo koji oblik liječenja. Kriteriji za remisiju akromegalije jesu normalna vrijednost IGF-1 za dob i HR u slučajnom uzorku manji od 1,0 µg/L, odnosno HR u OGT testu manji od 0,4 µg/L [18].

Odgovor HR-a u OGTT-u učinjenom već u prvom tjednu nakon operativnog zahvata dobar je prediktor izlječenja bolesti [19]. IGF-1 je potrebno odrediti tri mjeseca nakon neurokirurškog zahvata.

Kod primjene medikamentne terapije prvu evaluaciju učinka liječenja potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon početka primjene lijeka. Kod bolesnika liječenih SRA-om i DA-om, potrebno je odrediti IGF-1 i HR u slučajnom uzorku s obzirom na činjenicu da mjerenje HR-a u OGTT-u ne pruža dodatne informacije o aktivnosti bolesti [20]. Kod primjene GHRA-a u biokemijskom praćenju aktivnosti bolesti potrebno je odrediti samo IGF-1.

Kod pojedinih se bolesnika nakon operativnog zahvata otkriva nepodudarnost nalaza HR-a i IGF-1 (normalne vrijednosti HR-a uz povišen IGF-1 i obrnuto), što otežava procjenu aktivnosti bolesti. U slučaju nepodudarnosti nalaza, savjetuje se ponavljanje određivanja HR-a (uz višekratno mjerenje, 3 – 5 puta tijekom 2 sata) i IGF-1. Ako je nepodudarnost nalaza kontinuirano prisutna, odluku o liječenju treba temeljiti na prisutnosti/odsutnosti kliničkih simptoma.

Procjenu funkcije stanica prednjeg režnja hipofize potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog liječenja. Nakon primjene radioterapije potrebna je dugotrajna kontrola pituitarne funkcije jer se hipopituitarizam može razviti i nakon više od 10 godina [21].

NEURORADIOLOŠKO PRAĆENJE

Kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon operativnog zahvata radi procjene rezultata liječenja i definiranja početnog stanja koje će odrediti daljnji ritam radiološkog praćenja. Ako nalaz MR-a ne ukaže na reziduu bolesti, daljnje radiološko praćenje nije potrebno sve dok biokemijski pokazatelji (HR, IGF-1) ukazuju na remisiju bolesti [22].

Kod medikamentnog liječenja, ako je postignuta biokemijska kontrola bolesti, kontrolni MR hipofize treba učiniti nakon godinu dana jer se u tom periodu ostvaruje najveći učinak lijeka na smanjenje volumena tumora. Kasnije kontrole MR-om ovise o kliničkoj procjeni. Ako medikamentnim liječenjem nije došlo do biokemijske kontrole bolesti, kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci, a potom jednom godišnje.

Nakon radioterapije (konvencionalna ili stereotaktička), kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci, a potom jednom godišnje.

EVALUACIJA KOMORBIDITETA

Šećerna bolest, hipertenzija, kardiomiopatija, opstruktivna apneja u spavanju, osteoartritis i povećan rizik za razvoj drugih neoplazmi klinički su važne posljedice neliječene akromegalije [23]. Stoga je kod svih bolesnika s akromegalijom pri postavljanju dijagnoze potrebno učiniti UZV srca, kolonoskopiju i polisomnografiju.

Literatura

1. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Kanibir MN, Reyes-Vidal CM, Freda PU. 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; 72:203-8.
2. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO i sur. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1254-62.
3. Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:1-2.
4. Burns C, Rigsby P, Moore M, Rafferty B. The First International Standard For Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:457-62.
5. Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL i sur. Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3001-8.
6. Gnjidić Ž. Suvremeno kirurško liječenje tumora selarne regije. *Liječ Vjesn* 2004; 126:26-31.
7. Mestron A, Webb SM, Astorga R i sur. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004; 151:439-46.
8. De P, Rees DA, Davies N i sur. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3567-3572.
9. Dusek T, Kastelan D, Melada A i sur. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly: single centre experience. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:e382-5.
10. Attanasio R, Montini M, Valota M i sur. An audit of treatment outcome in acromegalic patients attending our center at Bergamo, Italy. *Pituitary* 2008; 11:1-11.
11. Gnjidić Ž. Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličnih bolesnika operiranih transsfenoidnim pristupom. Doktorska disertacija. Zagreb. 1994.
12. Melmed S, Colao A, Barkan A i sur.; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509-17.
13. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:243-8.
14. Biermasz NR, Oever NC, Frolich M i sur. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:288-95.
15. Klibanski A, Melmed S, Clemmons DR i sur. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome. *Pituitary* 2010; 13:266-86.

16. Melmed S, Vance ML, Barkan AL i sur. Current status and future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary* 2002; 5:185-96.
17. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1239-45.
18. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD i sur.; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3141-8.
19. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ i sur. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6480-9.
20. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:523-7.
21. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M i sur. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005; 62:210-6.
22. Zirkzee EJ, Corssmit EP, Biermasz NR i sur. Pituitary magnetic resonance imaging is not required in the postoperative follow-up of acromegalic patients with long-term biochemical cure after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4320-4.
23. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. *Pituitary* 2013; 16:294-302.

Nakladnik

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zrinski trg 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika

akademik Pavao Rudan, glavni tajnik

Tehnički urednik

Ranko Muhek

Lektura

Maja Silov Tovernić

UDK

Nataša Daničić

Naklada

300 primjeraka

Tisak

Tiskara Zelina d.d.

Zagreb, listopad 2014.

AKROMEGALIJA I GIGANTIZAM

ŽIVKO GNJIDIĆ I DARKO KAŠTELAN

RECENZIJA

Knjiga urednika Gnjidića i Kaštelana čini trajni zapis istoimenog simpozija održanog u Zagrebu 08. studenog 2013. godine pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Bolesnici s akromegalijom i giganti, zbog svog tipičnog izgleda, od davnine su zaokupljali pažnju ljudi te često bili shvaćani kao mitska bića velike snage i moći te od najranije povijesti bili opisivani u svim kulturama. Radi se o rijetkoj bolesti čije poznavanje patofiziologije kao i liječenje doseže unazad jednog stoljeća.

Akromegalija je sistemska bolest koja nastaje zbog dugotrajnog djelovanja suviška hormona rasta. Prekomjerno izlučivanje hormona rasta najčešće uzrokuje adenom hipofize - somatotropinom, a u djece i adolescenata prekomjerno lučenje hormona rasta klinički se očituje ubrzanjem rasta tijekom djetinjstva, postizanjem visine koja je iznad očekivane, odnosno gigantizmom. Neliječena akromegalija skraćuje očekivani životni vijek za desetak godina uzrokujući niz komplikacija, a kardiovaskularne i respiratorne bolesti, kao i zloćudni tumori su najčešće. Stoga je najvažnije bolest što ranije prepoznati, djelotvorno liječiti i spriječiti razvoj komplikacija što je u ovoj knjizi

istaknuto kao primarni cilj. Navedeni su i detalji o jedinstvenom registru bolesnika sa akromegalijom u Hrvatskoj koji je pod nazivom CRO-aCRO dostupan u elektroničkom obliku.

U knjizi se na pristupačan način ukazuje na sve moguće aspekte etiopatogeneze bolesti, opisuju danas prihvaćeni relevantni dijagnostički postupci, te detaljno analiziraju modaliteti i mogućnosti kirurškog i medikamentoznog liječenja. Istaknuta je potreba multidisciplinarnog pristupa kako u dijagnostičkom postupku tako i u liječenju bolesti što potvrđuje učešće dokazanih stručnjaka iz raznih područja medicine koji su autori pojedinih poglavlja u ovoj knjizi. Prikazane su suvremene spoznaje a navedena literatura je recentna i pomno odabrana.

Knjiga je namijenjena prvenstveno specijalizantima i specijalistima endokrinologije i neurokirurgije iako će zbog multidisciplinarnog pristupa biti korisno štivo za sve liječnike kako na dodiplomskom studiju, tako i na postdiplomskim studijima.

*Prof. dr. sc. Vanja Zjučić Rotkvić,
Zagreb, 31. kolovoza 2014.*

CIJENA:
140,00 kn
(BEZ PDV-a)

ISBN: 978-953-154-277-7



9 789531 542777