

Akromegalie a její léčba

V rámci 46. endokrinologických dnů, které se konaly v říjnu 2023 v Olomouci, uspořádala společnost Recordati Rare Diseases sympozium o akromegalii a její léčbě, kterému předsedali prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA (přednosta III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha), a prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP (přednosta V. interní kliniky LF UK a Univerzitní nemocnice Bratislava, Nemocnice Ružinov). Akromegalie je vzácné onemocnění, jehož incidence je odhadována na 3–4 nové případy na 1 000 000 obyvatel a jeden rok a prevalence na 40–70 případů na 1 000 000 obyvatel.¹

Akromegalie a kardiovaskulární a kostní komorbidita

S první prezentací vystoupil profesor Michal Kršek, který v úvodu shrnul biologické účinky růstového hormonu (GH), k nimž patří působení na metabolismus, udržování tělesného složení a vodní a elektrolytové rovnováhy. Růstový hormon má účinky na svalovou a kostní tkáň, na centrální nervový i kardiovaskulární systém. Na jeho působení se (kromě jiných) podílí systém GH-IGF-I (growth hormone – insulin-like growth factor I).

Klinický obraz akromegalie je obecně znám a kromě typického vzhledu se zvětšenými akry zahrnuje další symptomy (poruchy menstruace, bolesti hlavy, parestzie, syndrom karpálního tunelu, poruchu glukózové tolerance, diabetes mellitus, postižení srdce, poruchy vizu, snížené libido, poruchy potence u mužů, artropatie, tyreopatie, arteriální hypertenzi, únavnost, zvýšené pocení).

Jako důležitou skutečnost zdůraznil profesor Kršek zvýšenou mortalitu u akromegalie, a to zejména v souvislosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Akromegalie je totiž provázena arteriální hypertenzí (zvýšená tuhost cévní stěny, hypertrofie a fibróza svaloviny arteriální stěny), změnami struktury a funkce myokardu (hypertrofie myocytů, intersticiální fibróza myokardu, infiltrace zánětlivými buňkami, redukce denzity kapilár, porucha uspořádání myofibril, extracelulární depozice kolagenu), arytmiemi, retencí sodíku a vody, poruchou glukózové tolerance a diabetes mellitus i syndromem spánkové apnoe.

Akromegalická kardiomyopatie má tři stadia, přičemž třetí, pozdní stadium s ireverzibilními změnami vyžadujícími transplantaci srdce nebo vedoucími k úmrtí je v současnosti díky léčbě již vzácné. Pro časná stadia je charakteristická

zvýšená kontraktilita myokardu, snížená systémová vaskulární rezistence, zvýšený srdeční výdej a zvětšení relativní tloušťky levé komory. V druhém, intermediárním stadiu nastupují již hypertrofie a fibróza myokardu s diastolickou dysfunkcí, jimž lze předejít včasnou hormonální léčbou.

K dalším kardiálním postižením patří chlopenní vady: aortální a mitrální insuficience, porucha regulace extracelulární matrix a myxomatózní valvulopatie. Při úspěšné léčbě může dojít k regresi postižení myokardu, ale chlopenní vady přetrvávají.

K akromegalii patří i poruchy srdečního rytmu, konkrétně změny na klidovém EKG (deviace osy doleva, prodloužení intervalu QT, septálně vlny Q a deprese ST úseků) a poruchy rytmu, především při zátěži (supraventrikulární extrasystoly, ventrikulární extrasystoly, paroxysmální supraventrikulární tachykardie, paroxysmální fibrilace síní, sick sinus syndrom, raménkové blokády, ventrikulární tachykardie).

Kostním změnám u akromegalie věnoval profesor Kršek druhou část prezentace, jejíž zkrácenou podobu zde uvádíme. Pacienti s akromegalií mají „zvětšené kosti“, což je způsobeno anabolickým vlivem GH a IGF-I na kost, přičemž dochází ke stimulaci longitudinálního růstu, ke kostní novotvorbě a remodelaci. V posledních 20 letech se množí důkazy o tom, že akromegalie je spojena se zvýšením fragility skeletu v důsledku abnormalit v kostní mikrostruktuře. Příčiny zatím nejsou zcela jasné, ale je prokázáno, že dochází ke zvýšenému kostnímu obrátu (cca 1,5×), přičemž osteoresorpce je vyšší než nárůst kostní novotvorby. Kostní denzita není snížena, ale je poškozena struktura a trabekulizace kosti. Vertebální fraktury jsou přítomny u 25–40 % pacientů. Kostní postižení se odvíjí od délky trvání onemocnění, hypersekrece GH a hypogonadismu. Léčba akromegalické

osteopatie spočívá v terapii základního onemocnění, dalších endokrinních poruch, komorbidit a v antiosteoporotické léčbě.

Zkušenosti s pasireotidem

Profesor MUDr. Jan Čáp, CSc. (IV. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové), zahájil svou prezentaci vysvětlením, proč si právě pasireotid zasluhuje pozornost. „Pro somatostatiny existuje pět podtypů receptorů. Přirozené somatostatiny se váží na všechny stejně, ale analogy nikoli. Klasická analoga se váží především na druhý podtyp receptoru a méně na pátý. Pasireotid se váže nejvíce právě na pátý podtyp, což je významné u akromegalie nebo prolaktinomu, protože lépe snižuje hormonální aktivitu. Jeho možnou nevýhodou je blokáda účinku inzulinu, a tak může způsobit hyperglykémii a diabetes,“ uvedl profesor Čáp.

Své zkušenosti demonstroval profesor Čáp na dvou pacientech léčených pasireotidem a na dalším, který čeká na schválení úhrady léčby zdravotní pojišťovnou. První pacient (nar. 1969) je léčen pro akromegalii zhruba 20 let. Na začátku léčby (v 25 letech) vážil 120 kg při výšce 191 cm. Krevní tlak a srdeční frekvence byly v normě. Byly přítomny akromegalické rysy v obličeji a na končetinách: otoky prstů, mezírky mezi zuby a kyfóza. Magnetická rezonance

prokázala gigantický makroadenom (58 mm × 50 mm × 45 mm) se supraselární, infraselární a paraselární propagací vpravo a infiltrací kavernózního sinu. Chiasma bylo obtížně identifikovatelné. Vizus byl zachován s přítomností bitemporální hemianopsie.

Po léčbě nativním nedepotním somatostatinem (100 µg s.c.) dochází ke snížení koncentrace GH (na 79,8 ng/ml za 120 minut). Po transsfenoidální resekci adenomu následuje další snížení koncentrace GH na 50 µg/ml. Pro lokalizaci tumoru a nebezpečí poškození chiasmatu nebylo možné adenom ozářit Leksellovým gama nožem, takže byla použita radioterapie – ozáření technikou ze tří polí. Pro hypopituitarismus byla zahájena substituce tyroxinem a testosteronem. Na MRI bylo patrné značné zmenšení nálezu. I po této terapii však přetrvávají neuspokojivé koncentrace GH a IGF-I. Před léčbou byly koncentrace obou hormonů enormní (GH nad 2 500 ng/ml a IGF-I téměř 3 000 ng/l). Somatostatinem (Sandostatin LAR) v dávce 60 mg každé 4 týdny se nedal dosáhnout terapeutického úspěchu. Po přidání pegvisomantu (antagonista GH, Somavert) 60 mg denně a výměně somatostatinu za pasireotid (Signifor) dochází k významnému snížení koncentrací jak GH, tak IGF-I. To umožňuje snížit dávku pegvisomantu na 45 mg denně. Od počátku sledování je pacient léčen inzulinem pro diabetes 2. typu

Ilustrační foto. Zdroj: iStock



s vysokou koncentrací C-peptidu, který po podání pasireotidu klesá k normálním hodnotám. Po mírném zvýšení dávky inzulinu je diabetes dobře kompenzován. Před léčbou pasireotidem vykazoval pacient hyperprolaktinémii (kolem 10 ng/l), podání pasireotidu koncentrace prolaktinu snížilo (pod 2 ng/l), což je další důsledek vazby na 5. podtyp receptoru pro somatostatiny.

Druhý pacient (nar. 1995) s akromegalií a rozsáhlým smíšeným adenomem přichází k léčbě ve svých 20 letech. Vysoká koncentrace prolaktinu (14 800 ng/ml) svědčí pro prolaktinom. Je přítomen sekundární hypogonadismus. Podání kabergolinu (Dostinex) výrazně zmenšilo nádor, ale dochází k likvori, a proto pacient podstupuje chirurgické řešení. Koncentrace prolaktinu se sice snižuje, ale nedosahuje normálních hodnot. Kabergolin se též projevil vznikem ortostatické hypotenze, takže nemohlo být využito jeho plné dávky. Ke kabergolinu byl přidán lanreotid acetát (Somatuline Autogel) a pegvisomant, ale nebylo dosaženo uspokojivé koncentrace IGF-I. V současnosti pacient absolvoval dvě aplikace pasireotidu s předpokládaným cílem zmenšení tumoru a úpravy dávek lanreotid acetátu a pegvisomantu. Blokáda 5. podtypu receptoru pro somatostatiny může vést k poruše glukózového metabolismu. U tohoto nemocného (bez diabetu) však po podání pasireotidu nedochází k výrazným změnám ve smyslu vzniku diabetu.

Ve třetí kazuistice vystupuje pacientka (nar. 1966) s mnohočetnou endokrinní neoplazií. Anamnesticky léčena pro primární prolaktinom (aby mohla otěhotnět). Dále byla vyšetřena pro krátkodobé ztráty vědomí, přičemž se zjistilo, že má inzulinom a primární hyperparatyreózu. Inzulinom i jeho recidivy byly léčeny chirurgicky (1994 a 2012), po osmi letech (2020) se objevila ložiska v játrech. Imunohistochemické vyšetření vzorků jaterních metastáz inzulinomu prokazuje přítomnost receptorů 5. subtypu pro somatostatiny, což predikuje účinnost pasireotidu. Pacientka v současnosti čeká na schválení úhrady zdravotní pojišťovnou.

Faktory predikující odpověď a rezistenci na somatostatinová analoga

Docent MUDr. Filip Gabalec, Ph.D., (IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové), vyslovil svůj názor, že v budoucnosti bude možné predikovat účinnost jednotlivých somatostatinových analogů. Zatím hledání správného léčivého přípravku trvá neadekvátně dlouhou dobu. Akromegalie je spojena se širokým spektrem morfologicky rozdílných tumorů s odlišnými klinickými, biochemickými a radiologickými charakteristikami a rozdílnými klinickými výsledky, které jsou přičítány genetickým a epigenetickým změnám. Podrobnější klinicko-patologická stratifikace rizikových faktorů by mohla vést k personalizované a cílenému terapeutickému přístupu.

Personalizovanou medicínu lze definovat jako medicínu založenou na biomarkerech. Potřebuje léčba akromegalie individualizovaný přístup? V současnosti jsou analoga somatostatinu doporučována v první linii léčby podle všech současných klinických doporučení ve stanoveném pořadí podle pravidla „Když léčba selže, zkuste jinou látku“, avšak přibližně 50 % pacientů nereaguje na terapii podle aktuálních doporučených postupů, což dokládají metaanalýzy publikovaných studií.²

Pomocí zobrazovacích a funkčních testů lze předpovědět terapeutickou odpověď na somatostatinová analoga již před chirurgickou léčbou a po jejím selhání lze predikovat terapeutickou odpověď molekulárními profilováním. Existují publikace, které prokazují, že personalizovaný přístup umožní optimalizaci léčby a povede k rychlejší redukci zátěže pacienta vysokou koncentrací GH a ke snížení nákladů vyloučením neúčinné a nákladné léčby rezistentních pacientů, kteří jsou mnohdy léčeni po dlouhou dobu.³ Od roku 2008 bylo uveřejněno mnoho prací s informacemi o potenciálně užitečných molekulách pro předpověď reakce na léčbu somatostatinovými analogy. Existuje „pouze“ pět somatostatinových receptorů, ale signálních drah, které od receptorů vedou, je celá řada. K poruše může tedy dojít na mnoha místech a podle toho může vypadat konečná odpověď. Jednotlivé markery nejeví dostatečnou sílu, protože somatotropinomy jsou heterogenní nádory.

Zlatým standardem by mělo být imunohistochemické vyšetření s detekcí denzity jednotlivých subtypů receptorů, které mohou predikovat odpověď. Příkladem je reakce na pasireotid po selhání somatostatinu první linie. Recentně bylo uveřejněno množství prací, které se zabývají validitou jednotlivých prediktivních markerů.

Výhledově bude možno do rozhodovacího procesu zapojit umělou inteligenci (AI), která pomůže vytvořit algoritmy terapeutického postupu. Kritériem pro rozhodování může být lokalizace (extraselární vs. intraselární). Za další prediktivní faktor lze považovat pohlaví. Přesnost predikce závisí i na počtu zohledněných markerů (subtypy somatostatinových receptorů, GP, pohlaví, věk a koncentrace GH a IGF-I před léčbou) a může dosáhnout až 86,3 % s pozitivní prediktivní hodnotou 83,3 % a negativní prediktivní hodnotou 87,5 %.⁴ Tyto hodnoty bude možné ještě zvýšit genetickým sekvenováním.

Závěrem docent Gabalec shrnul, že personalizovaná medicína je pro pacienty nezbytná. Somatotropinomy lze mnohem lépe subklasifikovat pomocí funkčních testů, zobrazovacích metod, histopatologických a molekulárních dat, z nichž většinu lze již v současné klinické praxi získat. Molekulární profilování umožňuje dosáhnout téměř 100% přesnosti v predikci odpovědi na terapii somatostatinovými analogy. Zdá se, že personalizovaná medicína je na dosah, ale možná k ní vede ještě dlouhá cesta.

MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

1. Kršek M. Akromegalie: současný pohled. Vnitř Lék. 2015;10:900–904.
2. Freda PU, et al. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005;8:4465–4473.
3. Kasuki L, et al. Personalized medicine in the treatment of acromegaly. Eur J Endocrinol. 2018;3:R89–R100.
4. Wildenberg LE, et al. Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands. J Clin Endocrinol Metab. 2021;7:2047–2056.