

Az acromegalia kezelésének nehézségei 12 év próbálkozás tükrében

Gulyás Erna dr.¹ ■ Molnár Krisztián dr.²
Kajtár Béla dr.³ ■ Radics Barbara dr.³ ■ Dóczi Tamás dr.⁴
Mezősi Emese dr.¹ ■ Nemes Orsolya dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia és Anyagsere Osztály, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Képzőközpont, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs

Az acromegaliás betegek várható túlélése, életminősége rosszabb, mint az egészséges populációé. Ennek hátterében a diagnózis késése és a műtét után is sokszor megmaradó acromegalia-aktivitás áll. Így esetükben különösen fontos a gyors, hatékony és egyénre szabott endokrinológiai kezelés és gondozás. 1965-ös születésű nőbetegünket 2008 óta gondozták tenziós jellegű fejfájás miatt. 2012-ben sella-MR-vizsgálat 13 mm-es hypophysis-macroadenomát igazolt, melynek teljes, transzsfenoidalis műtéti eltávolítása megtörtént. A szövettani vizsgálat somatotrop adenomát mutatott. Posztoperatív orális glükóztolerancia-teszt során biokémiaileg aktív acromegaliát észleltünk negatív sella-MR-kép mellett, így dopaminagonista kezelés indult, majd az inzulinszerű növekedési faktor-1 emelkedő szintje és fokozódó fejfájás miatt első generációs szomatostatinreceptorligand (SRL)-kezelésre térünk át. Új keletű cukorbetegség miatt a beteg biguanid-, majd izulinterápiát igényelt. Progrediáló panaszok miatt növekedéshormonreceptor-antagonista kezelésre váltottunk, mely részleges betegségkontrollt eredményezett, és nem változtak a páciens életminőségét jelentősen rontó fejfájásos panaszok sem. Ezért egy évtizednyi terápiás próbálkozás után a fennálló diabetes mellitus ellenére második generációs SRL-kezelés mellett döntöttünk, mely a fejfájást azonnal megszüntette, és az addig aktív acromegaliát kontrollálta. A szomatostatin-receptor (SSTR) altípusának utólagos vizsgálata domináns SSTR5-expressziót igazolt. Diabetes mellitusszal szövődött acromegalia esetén is lehet optimális terápia a pazireotid, amennyiben a daganat SSTR5-expressziót mutat.

Orv Hetil. 2024; 165(40): 1587–1593.

Kulcsszavak: acromegalia, SSTR5 (szomatostatin-receptor), pazireotid, diabetes mellitus, fejfájás

Difficulties of treating acromegaly in the light of 12 years of experience

Acromegalic patients' expected survival rate and quality of life are worse than those of the healthy population. This is due to delayed diagnosis and often persistent post-surgical residual hormonal activity of the disease. Therefore, early, effective and individualized endocrine treatment and care are especially important. Our female patient was born in 1965, and has required therapy for tension-type headaches since 2008. In 2012, sella MR examination confirmed a pituitary macroadenoma of 13 mm, which was completely removed by transsphenoidal neurosurgery. Histological examination verified a somatotroph adenoma. Based on the results of post-operative oral glucose load, biochemically active acromegaly was detected, along with a negative sella MR image, thus dopamine agonist treatment was started. Later, due to rising insulin-like growth factor 1 levels and increasing headaches, she was switched to first-generation somatostatin receptor ligand (SRL) therapy. Her developing diabetes mellitus required first biguanide, then later on insulin therapy. Due to progressive complaints, growth hormone-receptor antagonist treatment was started, which resulted in partial disease control. The persistent, severe headaches significantly worsened her quality of life. Therefore, after a decade of different therapeutic approaches, despite the existing diabetes mellitus, second-generation SRL treatment was advised. On pasireotide therapy, her headache stopped immediately, and complete disease control was achieved. The retrospective somatostatin receptor (SSTR) subtype evaluation of the adenoma confirmed dominant SSTR5 expression. Pasireotide could be an optimal choice of first-line therapy in cases of acromegaly complicated by diabetes mellitus, if the adenoma has dominant SSTR5 expression.

Keywords: acromegaly, SSTR5 (somatostatin receptor), pasireotide, diabetes mellitus, headache

Gulyás E, Molnár K, Kajtár B, Radics B, Dóczi T, Mezősi E, Nemes O. [Difficulties of treating acromegaly in the light of 12 years of experience]. *Orv Hetil.* 2024; 165(40): 1587–1593.

(Beérkezett: 2024. július 31.; elfogadva: 2024. augusztus 7.)

Rövidítések

AIP = (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) aril-hid-rokarbon-receptorral kölcsönható fehérje; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HbA1c = hemoglobín-A1c; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; MR = mágneses rezonancia; SRL = szomatostatin-receptor-ligand; SSTR = szomatostatin-receptor; ULN = (upper limit of normal) a normálérték felső határa

Az agyalapi mirigy neuroendokrin daganatai a felnőttkori primer agydaganatok 15,5%-át teszik ki, ezzel a második leggyakoribb agydaganattípusnak számítanak [1]. Klinikailag funkcionáló és nem funkcionáló csoportokra oszthatjuk őket. Nevezéktanilag a jóindulatú daganatok csoportjába tartoznak, de 30–40%-uk infiltrálja a sinus cavernosust [2, 3], és 15%-uk klinikailag agresszív viselkedést mutat (konvencionális kezelésre nem reagál, magas recidívahajlam) [4]. A szomatotrop tumorok az agyalapi mirigy neuroendokrin daganatainak 27%-át teszik ki, szövettanilag gyéren és sűrűn granulált formájukat ismerjük [5]. Az acromegalia a ritka kórképek közé tartozik ugyan, ám gyakran a késői diagnózis (átlagosan 8–10 éves betegségfennállást követően diagnosztizálják), valamint a növekedési hormon (GH) és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1) közben folyamatosan magas szintje miatt az érintett betegekben fokozott morbiditást és mortalitást, csökkent életminőséget okoz [6]. Kiemelendők a szív- és érrendszeri szövödmények, a cukorbetegség, a megnövekedett tumorrizikó, az alvási apnoe szindróma, a légzőszervi komplikációk, valamint az izom-ízületi eltérések [7]. Acromegalia esetén a csökkent glükóztolerancia prevalenciája 35–40%, a manifeszt cukorbetegségé pedig 15% [8]. Multidiszciplináris megközelítéssel jó betegségkontroll érhető el, így a betegek morbiditási és mortalitási rizikója az életkori átlagra csökkenthető [9].

Acromegáliában szenvedő betegek esetén az elsődlegesen választandó kezelési mód a sebészi megoldás [10]. Gyakorlott idegsebészeti centrumokban a microadenomák 80–90%-a, a macroadenomák körülbelül 50–75%-a távolítható el sebészi úton, bár ezek a számok drámaian csökkennek, amikor a daganat invazívnak bizonyul, illetve 4 cm-nél nagyobb [11, 12]. A preoperatív sella-MR-vizsgálatok során megadott Knosp-index alapján jó közelítéssel kiválaszthatók azok a betegek, akiknél a parciális műtéti megoldás miatt várhatóan kiegészítő gyógyszeres kezelésre lesz szükség. Az irodalmi ajánlások a magasabb Knosp-kategóriába tartozó tumorok esetén is

javasolják a sebészi beavatkozást, mivel a tumor eltávolítása javítja a későbbi, egyéb (gyógyszeres, sugár-) kezelések hatékonyságát [13]. Biokémiailag aktív residualis acromegalia esetén a műtét után az első választandó gyógyszeres kezelési lehetőség a szomatostatin-analóg készítmények használata. Az első generációs szomatostatinreceptor-ligandok (SRL-ek) (oktreotid LAR, lanreotid) nagyobb affinitással kötődnek az SSTR2-es receptorszubtípushoz [14]. Az irodalmi adatok alapján az aktív acromegáliás betegek 30–55%-ában érhetünk el velük normális IGF1-szintet, illetve a betegek mintegy felében 20%-os daganatméret-csökkenést [15]. Alacsonyabb kiindulási IGF1-érték és idősebb életkor esetén erőteljesebb terápiás válaszra számíthatunk. Az adag emelésével és a beadások közt eltelt idő rövidítésével fokozható a biokémia-kontroll aránya [7]. A második generációs SRL-készítmény a pazireotid, mely multireceptorális kötődést mutat (SSTR1, -2, -3, -5), és a legnagyobb affinitással a 3-as és 5-ös receptorszubtípushoz kötődik [16]. Válogatott acromegáliás beteganyagban a pazireotid használatával nagyobb hatékonyságot értek el, mint az első generációs készítményekkel [6, 12]. A III. fázisú PAOLA-vizsgálatba azokat az acromegáliás betegeket vonták be, akiket az előző 6 hónapban első generációs hosszú hatású SRL-kezeléssel nem sikerült jól kontrollálni (GH >2,5 µg/l és IGF1 >1,3 × ULN). Ezen a válogatott beteganyagban pazireotidkezeléssel a betegek mintegy 37%-ában sikerült tartósan jó betegségkontrollt elérni (random GH-értéket <1,0 µg/l és normális IGF1-et), illetve javulást figyeltek meg a komorbiditások és a tünetek területén [17].

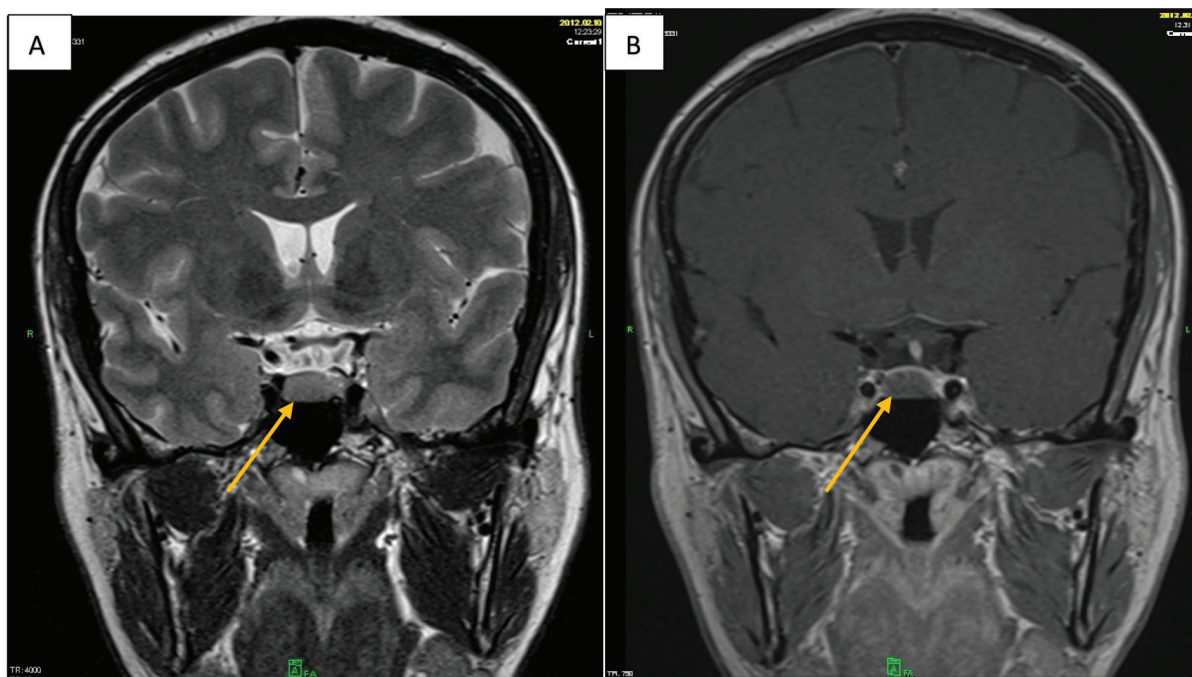
Az SRL-ek mellékhatásai között elsősorban az epekövesség kialakulása és egyéb gastrointestinalis mellékhatások szerepelnek [7]. Az első generációs készítmények általában semlegesnek bizonyultak a cukorháztartás szempontjából, ezzel szemben a pazireotid gátolja az inzulin és az inkretinek szekrécióját, kevésbé gátolja a glükagonszekréciót, és nem hat a máj és a perifériás szövetek inzulinérzékenységére. Hyperglykaemiát okoz a betegek akár 70%-ában, így a terápia során ebben az irányban szoros kontroll szükséges [8, 18]. Hazánkban az acromegalia gyógyszeres kezelése során az első lépcsőben az első generációs készítmények választhatók. Több tanulmány számolt be az első generációs készítményekkel szembeni rezisztenciáról, melynek hátterében több tényező szerepe merült fel. Ilyen például az SSTR2 alacsony expressziója a daganatsejteken [19, 20], a gyéren granulált adenoma-szubtípus és a tumorsejtek magasabb Ki-67 proliferációs indexe [21, 22]. Az AIP-mutációra negatív sporadikus szomatotrop adenomák gyakran fo-

kozott invazivitást mutatnak, illetve rezisztensek az első generációs SRL-ekkel szemben [23–25]. Egyes vizsgálatok azt mutatták, hogy a dopamin-2-es receptor expressziója befolyásolja a betegnek a dopaminagonista, illetve a szomatosztatin-analóg kezelésre adott terápiás választást [26]. A GH-termelő daganatsejtek receptorexpressziós vizsgálata segítheti a személyre szabott gyógyszeres kezelés adekvát kiválasztását [27]. Másodvonalbeli gyógyszeres kezelésként a pazireotid helyett vagy az első és második generációs SRL mellé választható a GH-receptor-antagonista pegviszomant. A pegviszomant a daganat méretét a hatásmechanizmusa miatt nem csökkenti, de a GH-hatást jelentősen képes gátolni. Ez a készítmény olyan betegek esetén jó választás, akiknél nincs nagy residualis tumormassza, illetve cukorbetegség esetén, mivel a készítmény semleges a cukorháztartásra. Mellékhatásként májfunkciós eltéréseket, valamint bőrreakciót írtak le az injekció beadásának helyén. A pegviszomantkezelés mellett a betegek 3,2%-ában figyeltek meg progressziót a residualis hypophysistumor méretében, ugyanakkor ez az SRL-terápia elhagyásának következménye is lehetett [28]. Harmadvonalban a terápia-refrakter acromegaliás esetekben irradiáció javasolt, melyet követően az esetek 25%-ában hypopituitarismus kialakulására számíthatunk [29]. Az irradiáció további hátránya, hogy a hormonális kontroll általában csak sok év múlva alakul ki.

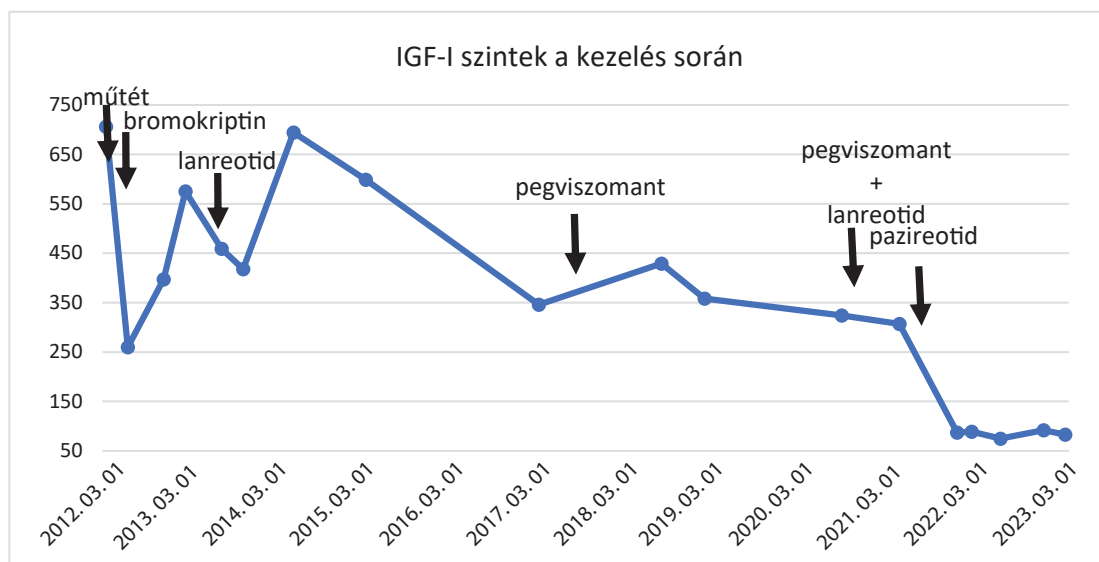
Esetismertetés

Az 1965-ös születésű nőbeteg menstruációs ciklusa mindig rendszertelen volt, 2007-ben született gyermeke, fejfájásos panaszai egy évvel ezt követően kezdődtek.

2008 óta neurológián gondozták rendszeres tenziós jellegű fejfájás miatt. 2012-ben feltűnő acromegaloid fenotípusa alapján endokrinológiai szakvizsgálatát javasolták. A sella-MR-vizsgálat 13 mm-es hypophysis-macroadenomát igazolt, a Knosp-index 0 volt (1. ábra). A laboreredmények közül a GH 4,05 ng/ml (normáltartomány: 0–10 ng/ml) volt emelkedett IGF1-szint: 706 ng/ml (normáltartomány: 81–267 ng/ml) mellett, a prolaktin-szint 15,8 ng/ml (normáltartomány: 4,8–23,3 ng/ml) volt, az egyéb hypophysis-funkciók rendben voltak. 2012 áprilisában transzsfenoidalis behatolásból makroszkóposan radikális tumoreltávolítás történt, a szövettani elemzés GH-termelő, gyéren granulált hypophysis-adenomát igazolt. A posztoperatív orális glükóztolerancia-teszt során nem jött létre megfelelő GH-szuppresszió, így 2 × 2,5 mg bromokriptinkezelést kezdtünk, mely mellett 2012 júniusában megfelelő GH- és IGF1-szintet értünk el (GH: 1,48 ng/ml, IGF1: 260 ng/ml [0,97 ULN]). A sella-MR-kontrollvizsgálat nem mutatott residualis tumort. A betegnek folyamatosan fennállt a kombinált gyógyszeres kezelésre (amitriptilin + tramadol + nimezulid + naproxén + metimazol + toperizon) nem reagáló fejfájása. 2013 februárjában a sella MR-vizsgálata ismét negatív eredménnyel zárult. Az emelkedett IGF1-érték (IGF1: 575 ng/ml [2,15 ULN]) miatt a bromokriptinkezelést elhagytuk, és első generációs SRL-kezelést (lanreotid: 90 mg/hó) kezdtünk, melynek dózisát a későbbiekben a maximum 120 mg/hó dózissig emeltünk. Az injekció beadása után a beteg fejfájása csak átmenetileg szűnt meg. 2013 októberében a laborjában GH: 1,14 ng/ml, IGF1: 417,8 ng/ml (1,56 ULN) szintet észleltünk, ám új keletű magas vérnyomást diagnosztizáltunk, mely miatt angiotenzinkonvertázenzim-



1. ábra | A sella mágneses rezonanciás vizsgálata. A) T2-súlyozott koronális vizsgálat. B) T1-súlyozott posztkontrasztos vizsgálat



2. ábra

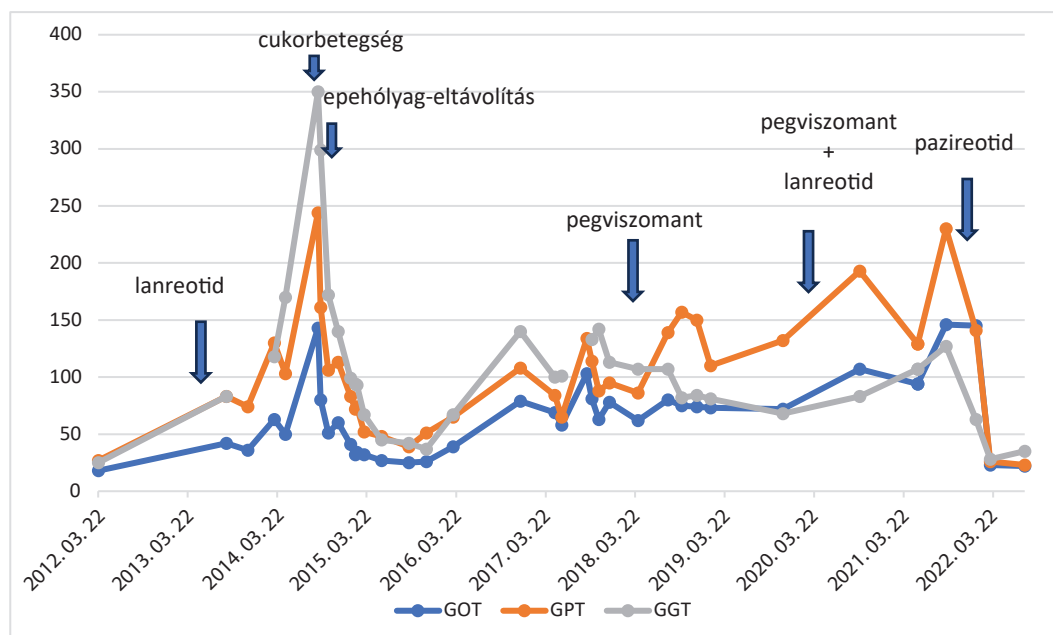
A 12 év kezelés során észlelt IGF1-szint-változások (ng/ml-ben), illetve az ezekre adott terápiás válaszok összefoglalása

IGF1 = inzulinszerű növekedési faktor-1

gátló és béta-blokkoló kezelést vezetünk be. Fejfájása a következő egy év során változatlanul fennállt, napi életminőségét jelentősen rontva. 2014 szeptemberében a hasi panaszok háttérben epekövesség igazolódott, a laboreredményekben emelkedett transzaminázértékeket (GOT: 143 U/l, GPT: 244 U/l, GGT: 350 U/l), illetve új keletű diabetes mellitust észleltünk (HbA1c: 8%); a C-peptid-érték 6,4 ng/ml (normáltartomány: 1,10–4,40 ng/ml) volt, mely megtartott inzulinprodukción mutatott. Az epehólyag eltávolítása során észlelt extrém fokú steatosis hepatis miatt májbiopszia is történt, amely igazolta a máj súlyos elzsírosodását gyulladásos beszűrődéssel, perisinusoidalis fibrosissal. A hepatitisvírus-szserológiai vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak, az autoimmun hepatitis is kizárásra került. Az emelkedett vas- és ferritinérték miatt haemochromatosis irányában genetikai vizsgálatot végeztünk, mely negatív eredménnyel zárult. 2015-ben elviselhetetlen fejfájásai miatt a nervus occipitalis major lidokainos infiltrációját végezték el, amely hatástalannak bizonyult. Szénhidrátszegény étrend mellett jelentős testsúlycsökkenést és HbA1c-javulást (6,6%) értünk el, viszont a beteg acromegáliája továbbra sem volt jól kontrollálható, az IGF1: 612 ng/ml (2,29 ULN), emelkedett volt.

2016 decemberében romló szénhidrát-anyagcsere (HbA1c 11,9%) miatt biguanid- és humáninzulin-kezelést kezdtünk, illetve aktív acromegalia miatt a cukorbetegséget is figyelembe véve GH-receptor-gátlóval (pegviszomant) folytatott terápiára tértünk át, melynek dózisát 20 mg-ig emeltük. Később a továbbra sem megfelelő vércukorkontroll miatt analóginzulin-kezelésre kényszerültünk. A FibroScan-vizsgálat során észlelt 14,3 kPa érték alapján felmerült az előrehaladott májfibrosis lehetősége, mely miatt 2019 februárjában hasi MR-viz-

gátat készült: ez a máj minden régiójában 30–35% körüli zsírtartalmat, jelentős fokú steatosis véleményezett. 2020 októberében a páciens IGF1-szintje (324,00 ng/ml, 1,89 ULN) nem megfelelő betegségkontrollt jelzett. Ezt követően pegviszomantkezelését (20 mg/nap) első generációs SRL (lanreotid 120 mg/hó) adásával egészítettük ki, acromegáliája azonban a kombinált kezelés mellett változatlanul csak részleges kontrollt mutatott, továbbra is súlyos fejfájásos panaszok mellett. Vércukorháztartása csak intenzifikált analóginzulin-kezeléssel volt uralható. Évtizedes, nem kellően hatékony terápiás próbálkozásainkat áttekintve és a beteggel egyeztetve arra a döntésre jutottunk, hogy bár a második generációs SRL-ek prodiabetogén mellékhatása közismert, tekintettel a súlyos, terápiareszisztens acromegáliára és a fennálló, eleve inzulinkezelést igénylő diabetes mellitusra mégis pazireotid adását javasoljuk, szoros vércukorkontroll és szükség esetén emelt dózisu inzulin adagolása mellett. 2021 októberében – a panaszok súlyosságát is figyelembe véve – maximális, 60 mg dózisu pazireotidkezelést kezdtünk: az injekció beadását követően a beteg súlyos, nem szűnő fejfájása gyakorlatilag azonnal elmúlt. A 2021. januári kontroll-laborjában a GH- és IGF1-értékek normalizálódtak (GH: 0,42 ng/ml, IGF1: 87,0 ng/ml) (2. ábra). Transzaminázeredményei fél év alatt rendeződtek, a vércukorkontroll javult, inzulinigénye 12%-kal csökkent, a hasi ultrahangvizsgálat a steatosis mérséklődését írta le (3. ábra). A következő évek során pazireotid-dózisát 40 mg-ra tudtuk csökkenteni. Utolsó endokrinológiai vizsgálata során, 2024 áprilisában kiváló betegségkontroll igazolódott, transzaminázai a normáltartományban maradtak (IGF1: 76,20 ng/ml, GH: 0,84 ng/ml; GOT: 24 U/l, GPT: 42 U/l; GGT: 30 U/l).



3. ábra

A kezelés során észlelt GOT-, GPT- és GGT-változások, mindegyik paramétere U/l-ben megadva. Jól látható, hogy a pazireotidkezelés megkezdését követően közel fél év alatt normalizálódtak ezek a laboreltérések

GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz

Megbeszélés

Az acromegalia a ritka kórképek közé tartozik. Átlagosan 8–10 éves betegségfennállást követően diagnosztizálják, így a diagnózis időpontjában már számos szövödménnyel kell számolnunk, melyek a betegek életkilátásait nagymértékben rontják. Gyakran a társszakmák gondos fizikális vizsgálata veti fel az acromegalia lehetőségét [5]. Betegünknel a vezető panasz az évek óta fennálló súlyos, terápiareszisztens fejfájás volt. Fejfájás acromegáliában szenvedő betegek esetén mintegy 70%-ban jelentkezik, ám ennek patomechanizmusa a mai napig nem tisztázott. Gyakoribb a fiatal betegek esetén, akiknél a betegség hátterében gyéren granulált adenoma áll. A tanulmányok azt mutatják, hogy a tumortérfogat, a sinus cavernosus infiltrációja és a fejfájás intenzitása nem áll szoros összefüggésben, ugyanakkor a műtétet követően a residuális szövetnek megfelelő oldalon jelentkezik gyakrabban a fájdalom, így felmerült az ezen a területen kialakuló reológiai változások oki szerepe is. Egyes tanulmányok összefüggést találtak a fejfájás és a betegségkontroll között, míg az ellenkezőjére is találunk példát az irodalomban [30]. Korai diagnózis esetén jobb terápiás válaszra számíthatunk, illetve a komorbiditások kezelése is eredményesebb. Betegünknel a diagnózis pillanatában minimum 4 éves betegségfennállással kellett számolnunk; a preoperatív rizikóbecslés alapján (Knosp-index: 0) jó műtéti eredmény volt várható, de sajnos nem sikerült a daganat teljes eltávolítása. Az ismételt negatív sella-MR-vizsgálatok alapján azonban az újabb műtét lehetősége nem merült fel. Ugyanakkor a kezdetben minimális hormonális aktivitást mutató alapbetegség

ellenére súlyos korai szövödményeket, magas vérnyomást, cukorbetegséget, zsírmájat észleltünk. Acromegalia esetén a csökkent glükóztolerancia prevalenciája 35–40%, a manifeszt cukorbetegségé pedig 15%. A szénhidrátanyagcsere-zavar hátterében az inzulinrezisztencia áll. A növekedési hormon fokozza a lipolízist, a szabadzsírsav-szintet, ami a májban inzulinrezisztenciát okoz, fokozódik a glükoneogenezis, a glikogénolízis és az endogén glükóztermelés. Az inzulindependens glükózfelvétel romlik a perifériás szövetekben, és csökken a glükóz hasznosulása az izmokban és a zsírszövetekben. A magas vércukorszint hatására hyperinsulinaemia alakul ki, amely a későbbiekben a béta-sejtek kimerüléséhez, majd 2-es típusú diabeteshez vezethet. A fenti mechanizmus mellett a növekedési hormon az inzulin által közvetített jelátviteli mechanizmusra direkt gátló hatást fejt ki, emiatt csökken a vázizomzat és a zsírszövet glükózfelvetele, ami súlyosbítja az inzulinrezisztenciát és a hyperglykaemiát [8]. A választható D2-receptor-agonista, majd első generációs SRL-kezelésre betegünk nem megfelelő terápiás választ mutatott, így tekintettel diabetesére, a másodvonalon emelkedő dózísú pegviszomant adása mellett döntöttünk, mely azonban a tünettant érdemben nem befolyásolta. A későbbiekben alkalmazott első generációs SRL és pegviszomant kombinált kezelés sem hozott előrelépést, ezért a mellékhatásprofil ellenére pazireotidterápiát javasoltunk, mely gyors és drámai tüneti és hormonális javulást eredményezett. Az SSTR-ek az idegrendszer számos területén megtalálhatók, szerepük van a fájdalom ingerületátvitelében vagy éppen gátlásában; egyéb tumorok esetén is sikeresen használták a rövid hatású SRL-készítményeket akár opioidrezisztens

fájdalom esetén is. Egyes tanulmányok azt mutatták, hogy az SRL-kezelés bizonyos betegcsoportban még akkor is csökkentette a fejfájást, ha nem sikerült megfelelő betegséggkontrollt elérni. Vannak irodalmi adatok arról is, hogy a pazireotid egyes betegek esetén a fejfájás intenzitásának csökkentésében hatékonyabbnak bizonyult, s felmerült ennek hátterében a szélesebb SSTR-affinitás [30]. Meglepő eredmény volt a zsírmáj gyors regressziója, mely arra utal, hogy kialakulásában az acromegalia aktivitása is szerepet játszott (a nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-kontroll mellett). A cukorbetegség ezek alapján csak relatív ellenjavallatát képezi a pazireotidkezelésnek. A beteg számára a legfontosabb terápiás eredmény a másfél évtizedes fejfájás azonnali megszűnése volt. A meglepő terápiás válasz miatt a páciens műtéti mintáján az SSRT-2- és -5-receptor-expresszió utólagos vizsgálatára kerítettünk sort. Sajnos a tumor nagy része a műtét során bevérzett, és a minta károsodott, a maradék szövet analízise azonban SSRT-2-receptor-negativitást és 20–25%-os SSRT-5-receptor-pozitivitást mutatott. Így ez az eredmény is támogatja az endokrinológiai gondozás során tapasztaltakat: ennél az acromegaliás betegnél a pazireotid lett volna az optimális kezelés a kezdetektől, ezzel megkímélhetjük volna betegünket többévi szövődménytől.

Esetünk rávilágít arra, hogy a GH-termelő agyalapi mirigy neuroendokrin daganatok patológiai feldolgozása során klinikai szempontból elengedhetetlen az SSTR-al-típus elemzése, valamint rámutat arra, hogy az acromegaliás betegek ellátása során különösen fontos a társzakták közötti konzultáció és az egyénre szabott endokrinológiai gondozás.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. E. és N. O.: Résztvétel a beteg endokrinológiai kezelésében. G. E.: A kézirat szövegezés. K. B. és R. B.: A patológiai minták feldolgozása, véleményezése. D. T.: A beteg műtéti ellátása. M. K.: A sella-MR értékelése. A közlemény végleges formáját valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol.* 2015; 17(Suppl 4): 1–62.
- [2] Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg.* 2011; 114: 336–344.
- [3] Tóth M. Aggressive pituitary adenoma and pituitary carcinoma. [Agresszív hypophysisadenoma és hypophysiscarcinoma.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1167–1175. [Hungarian]
- [4] Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas. Diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 423–435.
- [5] Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, et al. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 514–531.
- [6] Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD, et al. 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.
- [7] Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21: 667–678.
- [8] Hargittay Cs, Dénes J, Hubina E, et al. The role of the general practitioner in the care of acromegalic patients, with glucose metabolism dysfunction in the focus. [A háziorvos szerepe az acromegaliás betegek gondozásában, fókuszban a szénhidrát-anyagcsere zavara.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1724–1729. [Hungarian]
- [9] Melmed S, Bronstein MD, Chanson C, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 552–561.
- [10] Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R, et al. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure’. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 379–387.
- [11] Mortini P, Barzaghi LR, Albano L, et al. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine* 2018; 59: 72–81.
- [12] Buttan A, Mamelak AN. Endocrine outcomes after pituitary surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2019; 30: 491–498.
- [13] Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide LAR in the treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017; 20: 668–675.
- [14] Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1577–1585.
- [15] Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary* 2010; 13: 60–67.
- [16] Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 707–716.
- [17] Colao A, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182: 583–594.
- [18] Schmid HA, Brue T, Colao A, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine* 2016; 53: 210–219.
- [19] Park C, Yang I, Woo J, et al. Somatostatin (SRIF) receptor subtype 2 and 5 gene expression in growth hormone-secreting pituitary adenomas: the relationship with endogenous srif activity and response to octreotide. *Endocr J.* 2004; 51: 227–236.
- [20] Takei M, Suzuki M, Kajiya H, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor (SSTR) subtypes 2A and 5 in pituitary adenoma from acromegalic patients: good correlation with preoperative response to octreotide. *Endocr Pathol.* 2007; 18: 208–216.
- [21] Bhayana S, Booth GL, Asa SL, et al. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6290–6295.
- [22] Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2746–2750.
- [23] Kasuki Jomori de Pinho L, Vieira Neto L, Armondi Wildemberg LE, et al. Low aryl hydrocarbon receptor-interacting protein ex-

pression is a better marker of invasiveness in somatotropinomas than Ki-67 and p53. *Neuroendocrinology* 2011; 94: 39–48.

- [24] Jaffrain-Rea ML, Angelini M, Gargano D, et al. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1029–1043.
- [25] Igreja S, Chahal HS, King P, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat.* 2010; 31: 950–960.
- [26] Ferone D, de Herder WW, Pivonello R, et al. Correlation of *in vitro* and *in vivo* somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1412–1417.
- [27] Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: 241–250.
- [28] Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017; 20: 129–135.
- [29] Fleseriu M, Biller BM, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24: 1–13.
- [30] Kaniuka-Jakubowska S, Levy MJ, Pal A, et al. A study of acromegaly-associated headache with somatostatin analgesia. *Endocr Relat Cancer* 2023; 30: e220138.

(Gulyás Erna dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: gulyas.erna@pte.hu)



Szotar.net
Mindig van egy jó szavunk

14 NYELV TÖBB MINT 40 SZÓTÁR LEKTORÁLVA

- általános és szaknyelvi szókinccs A1 szinttől C2 szintig
- 2 órás próbaverzió minden szótárhoz
- asztali gépen, tableten és mobilapplikációban



AKADÉMIAI KIADÓ

www.szotar.net

Online. Bárhon. Bármikor.



A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)