

Akromegali

Mai Christiansen Arlien-Søborg¹, Anne Mohr Drewes¹, Mogens Pfeiffer-Jensen² & Jens Otto Lunde Jørgensen¹



STATUSARTIKEL

1) Klinik for Diabetes og Hormonsygdomme, Aarhus Universitets-hospital

2) Reumatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V09170637

Akromegali er en sjælden sygdom med en årlig incidens på fire pr. million. Akromegali skyldes som oftest et væksthormonproducerende hypofyseadenom. Sygdommen diagnosticeres typisk med 5-10 års forsinkelse, og ubehandlet er den forbundet med betydelig morbiditet og øget mortalitet [1]. I et nyligt publiceret dansk studie dokumenteres det, at morbiditeten er signifikant øget allerede i den prædiagnostiske fase af sygdommen [2], hvorfor vi i denne artikel sætter fokus på akromegalies brogede symptombillede.

ÆTILOGI OG PATHOGENESE

Årsagen er næsten altid (> 99%) en godartet væksthormonproducerende hypofysetumor, som oftest opstår sporadisk, men kan være arvelig.

SYMPTOMER OG FUND

Den kliniske mistanke kan være vanskelig at vække, idet symptomerne udvikles gradvist og langsomt (**Figur 1**). Et nyt dansk studie viser, at patientalderen på diagnosetidspunktet over en 20-årig periode har holdt sig konstant på omkring 49 år [2].

Symptomer og fund omfatter især breddevækst af fingre og tæer, forgroede ansigtstræk med fortykkelse af pandebenet, tiltagende underbid og diastema (stakkænder). Den ledsagende bløddelsvækst og væskretention medfører vækst af tungen, et karakteristisk »svampet« håndtryk og bilateral karpaltunnelsyndrom. Hovedparten af patienterne beretter om øget ring- og skostørrelse på diagnosetidspunktet.

Tumorens placering og størrelse kan medføre tryk på chiasma opticum og dermed synspåvirkning, f.eks. bitemporal hemianopsi, ligesom indvækst i sinus cavernosus kan medføre øjenmuskelpareser [3, 4]. Partiel eller total hypofyseinsufficiens forekommer med en hypopighed på 40%, og samtidig produktion af prolaktin fra tumoren, som ses hos 30%, kan være symptomgivende

FIGUR 1

Udvikling af akromegali over en årrække.



[5]. Hovedpine er et hyppigt symptom med en forekomst på 60% (**Tabel 1**).

Smerte fra bevægeapparatet og ledsagende funktionsindskrænkning forekommer hyppigt [6], ligesom en øget knogleomsætningshastighed medvirker til en øget forekomst af vertebrale frakturer trods et ofte normalt knoglemineralniveau bedømt ved DXA-skanning [7, 8]. Prävalens af ledssymptomer er 4-12 gange højere hos patienterne end hos baggrundsbefolkningen og omfatter små og store led. Symptomer og fund kan ligne symptomerne på artritis, men opfylder ikke kriterierne herfor og er i stedet karakteriseret ved bruskhypertrofi og breddeøgede ledspalter [7, 9]. Neuropatisymptomer, især bilateralt karpaltunnelsyndrom, forekommer hos næsten 50% på diagnosetidspunktet [10].

Sygdommen er forbundet med kardiovaskulær morbiditet og overdødelighed, som hovedsageligt skyldes hypertension, kardiomyopati, arytmier og klapsyndrom [1]. I et nyligt publiceret studie har man tilmed påvist, at risikoen for hypertension, hjertesvigt og akut myokardieinfarkt er mest udtalt før diagnosetidspunktet, og at risikoen tilsvarende falder det første år efter diagnosen [2].

Ved aktiv akromegali ændres luftvejenes anatomi og funktionalitet, hvorfor obstruktiv søvnnapnø forekommer hos op til 80% på diagnosetidspunktet [11] tillige med markant øget hyppighed før diagnosetidspunktet [2].

Væksthormon virker insulinantagonistisk ved at stimulere omsætningen af frie fedtsyrer og ned sætte optagelsen af glukose i skeletmuskulaturen. Op imod halvdelen af patienterne har nedsat glukosetolerans, og mere end en fjerdedel har diabetes mellitus på diagnosetidspunktet. Kirurgisk sanering normaliserer glukosemetabolismen, hvorimod en vis grad af glukoseintolerans kan persistere ved medicinsk behandling [12].

HOVEDBUDSKABER

- Akromegali er en sjælden sygdom med et broget symptombillede: knoglevækst, øget svedsekretion, søvnnapnø, type 2-diabetes, hypertension m.m.
- Diagnosen stilles oftest med 5-10 års forsinkelse, og morbiditeten i den prædiagnostiske periode er klart øget.
- Diagnosen er nem at stille, når misstanke er vakt, og der findes gode behandlingsmuligheder.
- Diagnosen stilles oftest med 5-10 års

Sygdommens absolutte sjældenhed, langsomme udvikling og mangeartede symptomer og fund gør det svært at få mistanken vakt, og de iatrotrope symptomer er tilsvarende ikke uniforme. Det kan være vækstfænomener, synsproblemer, hovedpine og systemiske komplikationer såsom hypertension og hjertesvigt. Blot 11-14% af patienterne opsøger læge pga. ændringer i udseende eller vækst [13-15]. Oftest (hos 44%) er det den alment praktiserende læge, som får mistanke om sygdommen, men pga. dens mangeartede præsentationsformer kan mistanken også opstå hos læger i mange andre specialer (neurologi, oftalmologi, odontologi, reumatologi, ortopædkirurgi og kardiologi) [15].

DIAGNOSE

Diagnosen stilles på baggrund af relevante symptomer, forhøjet serumniveau af *insulin-like growth factor 1* samt resultaterne af serielle målinger af væksthormon under peroral glukosebelastning. MR-skanning af hypofysen udføres ved biokemisk verificeret akromegalii. Samtidig måles prolaktin, og insufficiens af den øvrige hypofysefunktion screenses.

BEHANDLING

Førstevalgsbehandling er transsfenoidal adenomektomi, som er effektivt hos godt 50% [4, 16]. Medikamentel behandling med langtidsvirkende somatostatinanalog (SA) er andetvalg og medfører sygdomskontrol hos ca. 60%. Tredjevalgsbehandling med en væksthormonreceptorantagonist, ofte i kombination med SA, muliggør, at sygdomskontrol ultimativt kan opnås hos næsten alle patienter, således at fokuseret strålebehandling mod adenomet kun sjældent kommer på tale.

KONKLUSION

Akromegalii er en meget sjælden sygdom med en broget symptomatologi. Til trods for en karakteristisk og genkendelig fænotype diagnosticeres akromegalii typisk først 5-10 år efter sygdomsdebut, hvorfor patienterne på diagnosetidspunktet ofte har manifeste symptomer. Om end a priori-sandsynligheden er lav, kan det være en relevant differentialdiagnose at ihukomme i udvalgte tilfælde. Det burde kunne medvirke til en afkortning af den diagnostiske forsinkelse og dermed bedring af prognosen.

SUMMARY

Mai Christiansen Arlien-Søborg, Anne Mohr Drewes, Mogens Pfeiffer-Jensen & Jens Otto Lunde Jørgensen:
Acromegaly
Ugeskr Læger 2018;180:V09170637

Acromegaly is a rare and disabling disease with a plethora of symptoms and signs attributed to sustained elevations and actions of growth hormone and insulin-like growth

 TABEL 1

Kliniske manifestationer.

Type	Manifestationer
Tumortryk	Synfeltsdefekt, hovedpine, øjenmuskelparese, hypofyseinsufficiens
Fremtoningspræg	Hyperhidrose, fortykket hud, forgroede ansigtstræk, prognatisme, diastema, tykke fingre, svampet håndtryk, brede fodder
Bevægeapparat	Karpaltunnelsyndrom, polyartrose, artralgi, myalgi, vertebral fraktur
Kardiovaskulære komplikationer	Hypertension, hjerteinsufficiens, arytmie, kardiomyopati, aorta- og mitralklapinsufficiens
Metaboliske effekter	Insulinresistens, nedsat glukosetolerans, diabetes mellitus, væskeretention
Respiratoriske komplikationer	Makroglossi, obstruktion af øvre luftveje/snorken, søvnnapnø

factor 1. Acromegaly is characterised by excessive somatic growth and multiple comorbidities in addition to occasional compression of the optic nerve and hypopituitarism due to the underlying adenoma. The course of the disease is insidious, and a diagnostic delay of 5-10 years is typical, and this pre-diagnostic period is also associated with increased morbidity. Effective treatment is available, once the diagnosis is established.

KORRESPONDANCE: Mai Christiansen Arlien-Søborg.

E-mail: mas@clin.au.dk

ANTAGET: 8. maj 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. december 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61-7.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:181-90.
- Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P et al. Acromegaly. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:233-40.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-51.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012;2012:540398.
- Webb SM. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006;83:224-9.
- Claessen KM, Mazzotti G, Biermasz NR et al. Bone and joint disorders in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:86-95.
- Mazzotti G, Biagioli E, Maffezzoni F et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:384-94.
- Biermasz NR, van't Klooster R, Wassenaar MJ 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;166:407-13.
- Kameyama S, Tanaka R, Hasegawa A et al. Subclinical carpal tunnel syndrome in acromegaly. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;33:547-51.
- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013;16:294-302.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017;20:22-32.
- Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481-512.
- Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.
- Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2035-41.
- Swearingen B, Barker FG, Katzenelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.