

Акромегалия – епидемиологични данни и въздействие върху качество на живот на пациентите

Боряна Левтерова

Категра по Здравен мениджмънт и икономика на
здравеопазването, Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив

Резюме

Цел: Акромегалията е придобито прогресиращо рядко заболяване, свързано с прекомерно производство на растежен хормон. Характеризира с прогресивно соматично обезобразяване (основно включващо лицето и крайниците) и предизвиква мултисистемни уреждания. Хората с това заболяване са изложени на риск от тежка инвалидизация и живота-застрашаващи здравни проблеми. Акромегалия е коварно хронично заболяване, което протича с повишена заболеваемост и смъртност от сърдечно-съдови, метаболитни и неопластични усложнения. Контролът на заболяването лесно може да се оцени със съвременните клинични и лабораторни методи, но за пациента от първостепенно значение е самооценката за благополучие и качество на живот. Въпреки че акромегалията е рядко заболяване, тежестта върху свързаното със здравето качество на живот (Health Related Quality of life, HRQoL) е значително поради широкия спектър от съпътстващи усложнения, както и необходимостта от управление през целия живот. Целта на настоящия преглед е да представи актуални данни за епидемиологията на акромегалията и въздействието на заболяването върху качеството на живот на пациентите.

Ключови думи: акромегалия, редки болести, епидемиология, качество на живот

Acromegaly – epidemiological data and impact on Quality of Life of patients

Boryana Levterova

Department of Health Management and Health Economics,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract

Acromegaly is a progressive rare disease associated with excessive growth hormone production. Described by progressive somatic disfigurement (mainly including the face and extremities) and causing multi-systemic arrangements. People with this disease are at risk of severe disability and life-threatening health problems. Acromegaly is a treacherous chronic disease that occurs with increased morbidity and mortality from cardiovascular, metabolic and neoplastic complications. Disease control can easily be assessed with modern clinical and laboratory methods, but the patient's self-assessment of Wellbeing and Quality of Life is paramount. Although acromegaly is a rare disease, the burden on Health-related Quality of Life (HRQoL) is significant due to the wide range of concomitant complication and the need for lifelong management. The purpose of this review is to present actual data on the epidemiology of acromegaly and the impact of the disease on the Quality of Life of patients.

Keywords: acromegaly, rare diseases, epidemiology, HRQoL

Кореспонденция:

г-р Боряна Левтерова, гм
е-mail: Boryana.Levterova@mu-plovdiv.bg

Correspondence:

Dr. Boryana Levterova MD, PhD, MPH
е-mail: Boryana.Levterova@mu-plovdiv.bg

Въведение

През 1864 г. Verga описва череп на жена, засегната от просопектазия (от гр. prosorop- лице и ектазис-разтягане), което е изложено в Музея по анатомия в гр. Модена, Италия. През 1881 г. Brigidì съобщава за подобен случай при аутопсията на италианския актьор Ghirlenzoni. И двамата автори погрешно тълкуват патогенезата на описания синдром [1]. Пет години по-късно Pierre Marie описва двама пациенти в болница Salpêtrière в Париж, като нарича заболяването - акромегалия (от гр. akros – крайник и megas – голям). На аутопсия Marie наблюдава висцеромегалия и увеличена хипофиза, но не може да определи дали хипофизата е причина за етиологията на този синдром или отразява общия процес на органомегалия, наблюдаван при тези пациенти [2]. Едва през 1909 година Harvey Cushing съобщава за ремисия на клиничните симптоми на акромегалия след частична хипофизектомия, описва етиологията на заболяването и неговото потенциално лечение [3].

Днес е известно, че акромегалията е хронично прогресиращо заболяване, причинено от прекомерното производство на растежен хормон (РХ) [4]. В над 90% от случаите, заболяването се причинява от свръхсекреция на РХ в резултат на доброкачествен тумор на хипофизата. В повече от 70% от случаите, тези тумори са макроаденоми (>10 mm) [5]. В редки случаи (<5%), повишените нива на РХ може да се дължат на неендокринни тумори, произвеждащи хормона (извънхипофизен излишък на РХ), което представлява увеличаване на РХ-освобождаващия хормон от тумор в хипоталамуса или неендокринни тумори [6].

Акромегалията предизвиква мултисистемни уреждания, нарушава качеството на живот, дори при лекувани пациенти и води до намалена продължителност на живот, когато не се лекува правилно [7]. Заболяването е съпроводено от

по-висока смъртност в сравнение с общата популация (стандартизиран коефициент на смъртност, SMR-1.72), дължаща се главно на сърдечно-съдови усложнения [8].

Целта на настоящия преглед е да представи актуални данни за епидемиологията на акромегалията и въздействието на заболяването върху качеството на живот на пациентите.

Епидемиологични данни

Акромегалията е класифицирана като рядко заболяване в САЩ и Европа [9]. В света средно годишната честота на заболяването е около 3.3 на милион, като болестността е около 60 на милион. Въпреки, че има известна вариабилност в публикуваните доклади, разпространението е равномерно разпределено между половете, като средната възраст на изява е 44 години. За САЩ заболяемостта от акромегалия е оценено на 9.6-11 случая на един милион население на година и болестност около 87.8-78 случая на един милион [10].

В Европа по-голямата част от проучванията съобщават за болестност между 36 -125 на милион и годишна заболяемост между 1.9 - 3.3 на милион (Таблица 1).

В съвременните западни общества регистрацията на случаите е достатъчно пълна, въпреки че по-леките състояния могат и да бъдат пропуснати. Въпреки това, мнозина автори споделят мнението, че заболяването остава не диагностицирано в част от случаите [20].

Обикновено заболяването се диагностицира между 40 и 46-годишна възраст и засяга по-често лицата от женски пол, отколкото мъжете. Разликата в разпространението по пол се обяснява с по-честите посещения на жените при лекар, което впоследствие води до по-висок процент поставена диагноза при тези лица [21]. Автори посочват различни причини за късното откриване на заболяването, като неспецифичната симптоматика и/или неинформираността

Таблица 1. Болестност и заболяемост от акромегалия в Европа

Държава	Болестност /1 млн.	Заболеваемост /1 млн/година	Мъже/ жени	% макроаденом	Средната възраст при диагностициране
Белгия [11]	124	-	0.48	43%	40.3 (12-86)
Белгия и Люксембург [12]	40	1.9	1.04	79%	Мъже: 42 (8-81) Жени: 46 (17-80)
Германия [13]	1034	-	0.69	-	-
Италия [14]	97	-	1.00	60%	45.4 (±1.6)
Испания [15]	36	2.1	0.65	70%	45 (±14)
Швеция [16]	69	3.3	0.87	-	46.3
Великобритания: Нюкасъл [17]	40	3	-	-	-
Великобритания: Норуич [18]	83	3	0.72	67%	46.3
България [19]	48.38	1.78	0.59	45%	Мъже:43,40±12,58 Жени:43,68±11,67

на общопрактикуващи лекари и други специалисти Това забавя поставянето на диагноза и своевременно лечение [22].

Първите епидемиологични проучвания за акромегалия в България са проведени в средата на 70-те години на XX век. Данните, публикувани при тези проучвания, отразяват болестност 39.2 случая на един милион население (между 12.9 до 90.9 в различните окръзи) и заболяемост от 2.5 случая на един милион жители на година. През 1981 г. заболяемостта от акромегалия е оценена на 2.6 случая на един милион жители на година, а болестността съответно на 39 случая на един милион [23]. От края на 2009 г. в България съществува Национален регистър на пациентите с акромегалия, базиран в УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев” в София [24]. В националната база са включени данни от всички шест ендокринологични центрове от медицинските университети в страната. Общият брой пациенти в националната база данни е 742. В България възрастовото разпределение показва най-висока заболяемост между 30 и 60-годишна възраст. Женският пол е по-често засегнат от мъжкия. Честота на акромегалията в нашата страна е близка до тази в други европейски страни, но далеч по-ниска от данните получени при съвременните популационни проучвания [25]. Наблюдава се пик на заболяемостта през 80-те години – 2.9 случая/милион/ година с тенденция за намаляване през последната декада – 1.78 случая/милион/ година [23-24].

Влияние на акромегалията върху качеството на живот на пациентите

Акромегалия е коварно хронично заболяване, което протича с повишена заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови, метаболитни и неопластични усложнения. Хората с това заболяване са изложени на риск от тежка инвалидизация и живото-застрашаващи здравни проблеми. Акромегалията и нейните усложнения са причина за преждевременна смърт от сърдечна недостатъчност, слепота, дихателна недостатъчност, сънна апнея и други [26].

Измерването на качеството на живот, свързано със здравето (Health Related Quality of life, HRQoL) може да спомогне да се определи тежестта на предовратими заболявания, травми и увреждания, и може да предостави ценна информация за връзката между качество на живот и рисков фактор. Контролът на заболяването лесно може да се оцени със съвременните клинични и лабораторни методи, но за пациента от първостепенно значение самооценката му за благополучие и качество на живот. За съжаление, контрола на болестта е неуловим за много пациенти с акромегалия [27].

Качеството на живот за пациентите с акромегалия е негативно повлияно от множество аспекти на заболяването. Промените в размерите на тялото и визията на лицето,

наличие на болка, депресия, често смяна на настроение, повишена тревожност, физически и психически нарушения са само част от многото симптоми, които оказват отрицателно въздействие върху КЖ на лицата с акромегалия [28].

Няколко публикувани проучвания сравняват HRQoL при пациенти с контролирана и неконтролирана акромегалия, използвайки инструмента AcroQoL [29]. AcroQoL е специфичен за болестта въпросник, предназначен да оцени HRQoL при пациенти с акромегалия [7, 30]. Генерични въпросници също са широко използвани за оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия, както и въпросници за измерване на въздействието на някои от най-честите придружаващи заболявания, като Клинична скала за тревожност и депресия (HADS), Мултидименсионален индекс за умора (MFI-20) и Скала за оценка на влиянието на артрит (AIMS2) [29]. Авторите откриват силна връзка между възприятието на пациентите с акромегалия за заболяването им и HRQoL, измерено чрез AcroQoL и EQ-5D. Същата връзка е установена и при пациентите, страдащи от други хронични заболявания като синдром на Кушинг. Проучванията показват, че пациентите с акромегалия имат по-ниско HRQoL отколкото пациентите с други хронични заболявания, включително артрит, хронични белодробни заболявания и артериална хипертония и че качеството им на живот е подобно на това на пациентите с рак, ХИВ, захарен диабет и инсулт [26]. Забавянето на диагностицирането на акромегалията води до още по-голямо страдание и фрустрация на пациентите и допълнително повлияват негативно качеството им на живот [31].

Изследвани са и ефектите на придружаващите заболявания при акромегалия върху HRQoL [32]. Срезово проучване при пациенти с дългосрочен контрол показва, че пациентите с акромегалия и ставни проблеми са с по-лошо HRQoL, в сравнение с пациентите без ставни проблеми [33]. Miller и сътр. оценяват въздействието на мускулоскелетните заболявания върху HRQoL при пациентите с акромегалия и установяват, че AcroQoL резултатите са по-ниски при пациентите с мускулно скелетни болки [34].

Редица проучвания доказват, че ефективността на контрола на заболяването е пряко свързана с увеличена продължителност и повишено качество на живота при пациенти с акромегалия [35]. Терр и колеktiv откриват повишаване на самооценката за качество на живот при пациенти с контролирано, в сравнение с пациенти с неконтролирано заболяване [36]. Няколко възможности могат да обяснят, защо не винаги има връзка между качество на живот и контрола на състоянието. Първо, инструментът AcroQoL може да не е достатъчно чувствителен за откриване на различия в HRQoL между контролирани и неконтролирани пациенти. Второ, пациентите с акромегалия продължават

да имат козметични и ортопедични деформации поради забавеното време за диагностициране и в много случаи те не се променят с лечението. Ефектът от тези деформации върху HRQoL не е известен. Накрая, не е известно влиянието на съпътстващите заболявания върху инструментите за измерване на HRQoL.

Системният контрол на заболяването със съвременна терапия, както и лечението на свързаните заболявания и настъпилите усложнения, изискват големи разходи, но са предпоставка за по-ниски здравни разходи в дългосрочен план [29]. Проведени проучвания в нашата страна с AcroQoL показват, че основни негативни предиктори за качеството на живот при пациентите с акромегалия са възрастта, женският пол и предхождаща радиотерапия. Постигането на ремисия се отразява в най-голяма степен на скалата за външен вид, а в динамика е свързано с подобряване на общата скала за оценка [7, 27].

Заключение

Акромегалията налага голяма икономическа и социална тежест, както за пациентите и техните семейства, така и за националните системи на здравеопазване. Всички аспекти от живота на пациента биват повлияни. Засегнато е не само качеството на живот, но също така и тяхната възможност за професионална реализация и социален живот. Тежестта на това рядко заболяване оказва пряко и косвено въздействие върху семейството и близките на заболелите. Бъдещите проучвания трябва да оценят клиничните резултати, HRQoL и икономическите резултати, постигнати при системния контрол на заболяването. Включването на тези данни в инструмент, който доставчиците на здравни услуги и здравните политици биха могли да използват, за да оценят възможностите за лечение и да определят най-ефективните терапевтични планове, ще бъдат от голяма полза за пациентите.

Библиография:

1. Lane JA, Laws ER. Handbook of acromegaly. Bristol: Bioscientifica; 2001. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews* 2004; 25(1): 102-152.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews* 2004; 25(1): 102-152.
3. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 1909; 50:1002-1017.
4. Melmed S. *Acromegaly*. Academic Press; 2017.
5. Luque-Ramírez M, Carreño Á, Escolá CA, et al. The OASIS study: therapeutic management of acromegaly in standard clinical practice. Assessment of the efficacy of various treatment strategies. *Endocrinología y Nutrición* 2011; 58(9): 478-486.
6. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16(3): 294-

- 302.
7. Vandeva S, Yaneva M, Natchev E, et al. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire. *Endocrine* 2015; 49(3): 774-782.
8. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(1): 61-67.
9. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif_Simple.php?Ing=EN
10. Burton T, Le Nestour E, Neary M, et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary* 2016; 19(3): 262-267.
11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(12): 4769-4775.
12. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *European Journal of Endocrinology* 2007; 157(4): 399-409.
13. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical endocrinology* 2008; 69(3): 432-435.
14. Cannavò S, Ferrau F, Ragonese M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163(4): 509-513.
15. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology* 2004; 151(4): 439-446.
16. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Medica Scandinavica* 1988; 223(4): 327-335.
17. Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clinical endocrinology* 1980; 12(1): 71-79.
18. Brown C, Sampson M, Greenwood R, et al. Acromegaly: A study of epidemiological characteristics and treatment outcomes. *BioScientifica* 2003; 5.
19. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, et al. The genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24(3): 461-476.
20. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical endocrinology* 2008; 69(3): 432-435.
21. Sesmi G. Epidemiología de la acromegalia en España. *Endocrinología y Nutrición* 2013; 60(8): 470-474.
22. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, et al. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *International journal of general medicine* 2013; 6: 31.
23. Vandeva S, Elenkova A, Natchev E, et al. Epidemiological variations of aggressive growth hormone-secreting adenomas. *International Journal of Endocrine Oncology* 2016; 3(3): 245-257.
24. Vandeva S, Andreeva M, Orbetsova M, et al. Acromegaly in Bulgaria—epidemiological characteristics derived from the National Acromegaly Database. *Endocrinología* 2010; 15(3): 142-150.
25. Elenkova A, Atanasova I, Kirilov G, et al. Autoimmune hypothyroidism is three times more frequent in female prolactinoma patients compared to healthy women: data from a cross-sectional case-control study. *Endocrine* 2017; 57(3): 486-493.
26. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99(11): 3933-3951.

27. Вълчева С, Начев Е, Захариева С. Качество на живот при пациенти с акромегалия. Наука Ендокринология 2010; 2: 92-93.
28. Webb SM, Badia X. Quality of life in acromegaly. Neuroendocrinology 2016; 103(1):106-111.
29. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, et al. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. Pituitary 2011; 14(3): 284-294.
30. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly quality of life questionnaire. Health Qual Life Outcomes 2004; 2:13.
31. Gurel M H, Bruening PR, Rhodes C, Lomax KG. Patient perspectives on the impact of acromegaly: results from individual and group interviews. Patient preference and adherence 2014; 8: 53.
32. Vandeva S, Elenkova A, Natchev E, et al. Treatment outcome results from the Bulgarian Acromegaly Database: adjuvant dopamine agonist therapy is efficient in less than one fifth of non-irradiated patients. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2015; 123 (1): 66-71.
33. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, et al. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. Growth Hormone & IGF Research 2010; 20(3): 226-233.
34. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. European Journal of Endocrinology 2008; 158(5): 587-593.
35. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, et al. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. Pituitary 2015; 18(5): 752-776.
36. Trepp R, Everts R, Stettler C, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled versus controlled acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire. Clin Endocrinol 2005; 63:103–110.