

Otrzymano: 29-04-2013
Akceptowano: 10-06-2013
Opublikowano: 17-07-2013

Nietypowy obraz akromegalii u pacjenta z osteochondrodysplazją

Unusual presentation of acromegaly in a patient with osteochondrodysplasia

Aleksandra Piątek¹, Elżbieta Skowrońska—Józwiak², Dagmara Bukarewicz¹, Andrzej Lewiński²

¹ Wydział Wojskowo – Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Dziekan Wydziału: prof. dr hab. Jurek Olszewski, ul. Al. Kościuszki 4, 90–419 Łódź, PL,

² Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Rzgowska 281, 93–338 Łódź, PL

| | |
|------------------------|--|
| Wstęp: | Streszczenie Akromegalia charakteryzuje się zaburzeniami układu kostnego i rozrostem narządów wskutek hipersekcji hormonu wzrostu (GH). Występuje z częstością 40–70/mln. Preferowaną metodą leczenia jest adenektomia przezklinowa. |
| Opis przypadku: | 35-letni pacjent został przyjęty z powodu makrogruczolaka przysadki, stwierdzonego w badaniu MRI. W wywiadzie – upośledzenie umysłowe, zmiany kostno–stawowe, nadciśnienie, cukrzyca, choroba Hashimoto, przewlekła choroba nerek. W badaniu przedmiotowym pacjent niskorosły, otyły, z cechami dysmorfii. Analiza archiwalnych zdjęć potwierdziła zmiany fenotypowe charakterystyczne dla akromegalii. Na podstawie braku hamowania wydzielania GH i wysokiego stężenia IGF–1 rozpoznano akromegalię. Po przygotowaniu somatostatyną pacjenta skierowano na leczenie operacyjne. Po zabiegu stwierdzono stężenie GH poniżej 1 ng/mL i obniżenie IGF–1. Przeprowadzono badania genetyczne w kierunku zespołu Martina–Bella i hipochondroplazji. Nie wykazano mutacji w genie FMR1. Stwierdzono polimorfizm pojedynczego nukleotydu genu FGFR3, charakterystyczny dla hipochondroplazji. |
| Wnioski: | Współistnienie osteochondrodysplazji, upośledzenia umysłowego oraz innych chorób utrudniło wczesne zdiagnozowanie pacjenta. |
| Słowa kluczowe: | akromegalia, FGFR3, gruczolak przysadki, hipochondroplazja |
| Background: | Abstract Acromegaly is characterized by hyperplasia of bone and internal organs secondary to excessive secretion of growth hormone (GH). Its prevalence is 40–70 cases per one million people. The preferred treatment is transsphenoidal adenectomy. |
| Case Report: | A 35 year old patient was admitted for to a pituitary macroadenoma found on MRI. He also had a history of mental retardation, bone and joint abnormalities, hypertension, diabetes mellitus, Hashimoto’s thyroiditis, and chronic kidney disease. The patient was short, obese, and had dysmorphic features. An analysis of archived images confirmed changes typical for acromegaly. On the basis of elevated IGF–1 levels and he failure of GH suppression after glucose administration, a diagnosis of acromegaly was made. After somatostatin therapy he was referred for transsphenoidal adenectomy. Post-operative GH concentration after glucose administration was below 1ng/mL, and IGF–1 levels were decreased. The patient was also tested for Martin-Bell Syndrome and hypochondroplasia. There was no mutation in the FMR1 gene but a single nucleotide polymorphism of FGFR3 was found which is typical for hypochondroplasia. |
| Conclusions: | The coexistence of osteochondrodysplasia and mental retardation can complicate early diagnosis of acromegaly. |
| key words: | acromegaly, FGFR3, pituitary adenoma, hypochondroplasia |
| Adres pocztowy: | Aleksandra Piątek, ul. Zelwerowicza 52e, 35–601 Rzeszów, e–mail: ola.piatek@yahoo.pl |

Tablica 1: Wybrane wyniki laboratoryjne pacjenta z akromegalią przed i po zabiegu adenomektomii transfenoidalnej

| Badany parametr | przed operacją | po operacji | zakres norm |
|---------------------------------|----------------|-------------|-------------|
| Glukoza (mg/dL) | 113 | 65 | 70–105 |
| Mocznik (mg/dL) | 87 | 81 | 17–46 |
| Kreatynina (mg/dL) | 1,33 | 1,2 | 0,5–0,9 |
| Wapń całk. (mmol/L) | 2,45 | 2,44 | 2,2–2,55 |
| Fosforany (mmol/L) | 1,67 | 1,73 | 0,87–1,45 |
| Prolaktyna (ng/dL) ¹ | 32,6 | 11,62 | <20 |
| LH (IU/L) | 5,17 | 4,49 | 1,7–8,6 |
| FSH (IU/L) | 4,83 | 5,84 | 1,5–12,4 |
| Testosteron (ng/mL) | 1,03 | 1,8 | 2,49–8,36 |
| IGF-1 (ng/mL) ² | 1489 | 656 | 109–284 |
| GH (ng/mL) ³ | 10,9 | 0,5 | <1 |
| ACTH (pg/mL) ¹ | 29,8 | 28,6 | 10,0–60 |
| Kortyzol (μg/dL) ¹ | 15,63 | 11,2 | 5,0–25 |
| PTH (pg/mL) | 90,3 | 176,7 | 15–65 |
| TSH (mIU/L) | 1,11 | 1,18 | 0,27–4,2 |
| FT3 (pg/mL) | 3,37 | 3,25 | 2,6–4,4 |
| FT4 (ng/dL) | 1,24 | 1,27 | 0,93–1,7 |
| Anty-Tg (IU/mL) | 381,6 | 432,9 | <115 |
| Anty-TPO (IU/mL) | 109,3 | 119,4 | <34 |

¹ stężenie hormonu o 8 rano² referencyjna norma stężenia hormonu dla pacjenta w wieku 35 lat³ stężenie hormonu po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia glukozą

Stężenia TSH, FT3 i FT4 mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, stężenia przeciwciał przeciw tyreoglobulinie oraz przeciwko tyreoperoksydazie przekraczały górne granice norm ponad trzykrotnie.

Diagnostyka różnicowa

U pacjenta występowały wtórnie choroby będące klinicznymi objawami akromegalii: cukrzyca, nadciśnienie oraz niewydolność serca. Są to zaburzenia o możliwej różnej etiologii, co mogło opóźnić rozpoznanie gruczolaka przysadki.

Pacjent był również diagnozowany w Poradni Genetycznej z powodu upośledzenia umysłowego i zmian fenotypowych (duży obwód czaszki, prognatyzm) sugerujących zespół kruchości chromosomu X (zespół Martina–Bella). Został on wykluczony – nie wykazano mutacji w genie FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*) na długim ramieniu chromosomu X. Analiza sekwencji genetycznej wykazała jednak polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*) domeny proksymalnej kinazy tyrozynowej genu FGFR3 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*) na chromosomie 4, kodującego czynniki wzrostu odgrywające rolę w procesach proliferacji i różnicowania komórek i tkanek [3].

Leczenie, wyniki leczenia

U pacjenta rozpoznano akromegalię. Po przygotowaniu somatostatyną (oktreotyd, 20 mg/mc) został skierowany na zabieg usunięcia guza przysadki z dojścia przez zatokę klino-

wą (adenomektomia transfenoidalna). Po zabiegu przejściowo otrzymywał hydrokortyzon jako profilaktykę wtórnej niedoczynności nadnerczy. Badania przeprowadzone po operacji potwierdziły skuteczność leczenia - stwierdzono stężenie GH poniżej 1 ng/mL i obniżenie stężenia IGF-1. Nie wykazano cech niedoczynności przysadki.

Unormowaniu uległ poziom glukozy, ustąpiła spowodowana hiperglikemizującym działaniem GH cukrzyca - odstawiono leki przeciwcukrzycowe. Zmniejszono dawki leków hipotensyjnych. Leczenie nadciśnienia tętniczego zostało zmodyfikowane ze względu na tachykardię zatokową w badaniu EKG oraz cechy niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym. Ponadto, zalecono substytucyjną terapię testosteronem i L-tyroksyną oraz wapń i cholekalcyferol.

Dyskusja

U prezentowanego pacjenta współistnieje wiele chorób ze strony różnych układów. Rozpatrując patogenезę obserwowanych zaburzeń należy wziąć pod uwagę z jednej strony z powikłań akromegalii, a z drugiej zaś strony możliwość genetycznej etiologii zaburzeń.

Do chorób rozwijających w następstwie hipersekcji GH i stwierdzanych u naszego chorego zaliczyć można: cukrzycę, nadciśnienie, cukrzycę, kamicyę pęcherzykową, artropatie i choroby tarczycy. Przebieg cukrzycy i normalizacja glikemii oraz możliwość i odstawienia leków po skutecznym leczeniu akromegalii pozwala wnioskować, że miała ona charakter wtórny. Z danych z piśmiennictwa wiadomo, że współistnienie cukrzycy w akromegalii wynosi od 14,4 do 26,8% i rośnie wraz z czasem trwania akromegalii [3]. Podobne wnioski można wysnuwać w zakresie nadciśnienia. U prezentowanego pacjenta rozpoznano wariant guzkowy choroby Hashimoto.

Wiadomo, że u 15–78% pacjentów z somatotropowymi gruczolakami przysadki rozwija się wole. Nie jest ono związane ze stężeniem TSH ani niedoborem jodu. Podejrzewa się wpływ IGF-1 na rozrost gruczołu tarczowego. Potwierdzają to doniesienia o redukcji objętości gruczołu podczas leczenia akromegalii. Jednocześnie stwierdzono, że częstość występowania chorób autoimmunologicznych w akromegalii jest podobna do populacyjnej - zapalenie tarczycy Hashimoto współwystępuje u 4,6%, a choroba Gravesa – Basedowa – u 0,4% pacjentów z akromegalią, nie można zatem wykazać zależności z gruczolakiem przysadki [4]. Należy wspomnieć, że współistnienia nadczynności lub niedoczynności tarczycy jest niebezpiecznym powikłaniem, ze względu na rozwijające się w akromegalii zaburzenia krążeniowo – naczyniowe [5].

Opisano przypadek współwystępowania akromegalii z zespołem Turnera [6], który także – jak hipochondroplazja – charakteryzuje się niskim wzrostem. Mimo prawidłowej czynności przysadki w zakresie wydzielania GH, wskazane jest wówczas stosowanie preparatów zawierających ten hormon – w wysokich dawkach normalizuje wzrost końcowy [7]. U pacjentki oprócz typowych dla tej aneuploidii zmian (za-

