

Nietypowy obraz akromegalii u pacjenta z osteochondrodysplazją

Unusual presentation of acromegaly in a patient with osteochondrodysplasia

Aleksandra Piątek¹, Elżbieta Skowrońska-Jóźwiak², 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

Streszczenie

Wstęp: Akromegalia charakteryzuje się zaburzeniami układu kostnego i rozrostem narządów wskutek hipersekcji hormonu wzrostu (GH). Występuje z częstością 40–70/młn. Preferowaną metodą leczenia jest adenomektomia 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 wcześnie zdiagnozowanie pacjenta.

Słowa kluczowe: akromegalia, FGFR3, gruczolak przysadki, hipochondroplazja

Abstract

Background: 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 adenomectomy.

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 adenomectomy. Post-operative GH concentration after glucose administration was below 1 ng/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

Otrzymano: 29-04-2013 → Zaakceptowano: 10-06-2013 → Opublikowano: 17-07-2013

✉ Aleksandra Piątek, ul. Zelwerowicza 52e, 35-601 Rzeszów, e-mail: ola.piatek@yahoo.pl

Wstęp

Akromegalia występuje z częstością 40–70 przypadków na milion osób. Charakteryzuje się postępującym zaburzeniem procesów wzrostowych układu kostno-stawowego, innych tkanek i narządów. Prowadzi to do zauważalnych zmian somatycznych, obejmujących głównie twarz i kończyny. Jest spowodowana hipersekrecją hormonu wzrostu (GH - *growth hormone*), której najczęstszą przyczyną (90%) jest monoklonalny łagodny gruczolak przysadki [1]. Diagnoza nierzadko jest opóźniona przez wolną progresję zmian oraz mylące objawy ze strony układu sercowo – naczyniowego, hormonalnego czy oddechowego, w których doszło do powstania wtórnych chorób. W przypadku niewłaściwego leczenia wzrasta ryzyko śmierci [2].

Opis przypadku

35-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Chorób Metabolicznych z powodu wykrytego przypadkowo w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI - *magnetic resonance imaging*) gruczolaka przysadki o średnicy 15 mm.

W badaniu przedmiotowym pacjent niskorosły, otyły (wzrost – 157 cm, BMI 38,5 kg/m²), o nieprawidłowych proporcjach ciała (krótkie kończyny). Stwierdzano cechy dysmorficzne charakterystyczne dla akromegalii (duże uszy, mocno zarysowana żuchwa). Pojawienie się istotnych zmian fenotypowych potwierdziła analiza archiwalnych zdjęć chorego (rys. 1, rys. 2). Nie stwierdzono odchyśleń od normy w zakresie pola widzenia.



Rysunek 1: Archiwalne zdjęcie chorego



Rysunek 2: Istotne zmiany fenotypowe chorego

W wywiadzie – nadciśnienie (leki: losartan 0,025, bisoprolol 2,5 mg, cilazapril 0,25 mg), cukrzyca typu 2 (terapia metforminą 0,5 i gliklazydem 0,015), choroba Hashimoto (L–tyroksyna, 50 µg), kamica pęcherzyka żółciowego, upośledzenie umysłowe stopnia umiarkowanego, obustronnie podwójny układ kielichowo–miedniczkowy, przewlekła choroba nerek 2. stopnia.

Występowały zmiany kostno–stawowe – 8 lat przed przyjęciem do Kliniki pacjent został poddany operacji usunięcia guza kości piszczelowej (histopatologicznie: ogniskowa proliferacja fibroblastów, rozrost odczynowy), rok przed przyjęciem – operacji przegrody nosowej. Stwierdzona została martwica jałowa głowy kości udowej, w RTG podejrzenie osteochondrodysplazji.

W wyniku operacji z powodu perlakowego zapalenia ucha 1,5 roku przed przyjęciem pacjent obustronnie niedosłyszy.

Uzyskano dokumentację świadczącą o diagnozowaniu pacjenta z powodu niskorosłości 10 lat wcześniej. Przeprowadzone wówczas badania obrazowe nie wykazały zmian w przysadce, stężenia GH, IGF–1 były prawidłowe.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono brak hamowania wydzielania GH po doustnym obciążeniu glukozą (OGTT - *Oral Glucose Tolerance Test*), wysokie stężenie insulino-podobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF–1 - *insulin-like growth factor*).

Zaobserwowano biochemiczne cechy wtórnej nadczynności przytarczyc (podwyższone stężenie fosforanów i PTH – parathormonu przy prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy). Może ona być spowodowana przewlekłą chorobą nerek lub niedoborem witaminy D3. Stwierdzono także obniżenie stężenia testosteronu przy prawidłowym stężeniu LH i FSH (tab. 1). Dobowy profil wydzielania prolaktyny (Prł) był sztywny z nieznacznie podwyższonymi wartościami stężeń Prł, profil wydzielania kortyzolu i ACTH prawidłowy.

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 całkow. (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 kruchego 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, kamicy 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 współistnienie 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-

burzenia ze strony układu sercowo – naczyniowego, pierwotny brak miesiączki) zaobserwowano również autoimmunologiczną chorobę Hashimoto.

Komentarza wymaga także współistnienie kamicy pęcherzykowej. Włoskie badania wykazały korelację akromegalii z częstszym występowaniem kamicy żółciowej niż w populacji ogólnej (26,5% vs 9,5% u mężczyzn i 18,9% u kobiet). Terapia oktreotydem, którego powikłaniem jest występowanie złożeń w pęcherzyku żółciowym, skutkowało wystąpieniem choroby u 27,7% pacjentów [8]. Jednak u naszego chorego kamica występowała jeszcze przed leczeniem analogami somatostatyny, a do jej rozwoju mogła przyczynić się także otyłość.

Przed zachorowaniem na akromegalię pacjent był diagnozowany z powodu niskorosłości, diagnostyka obejmowała badania kliniczne, radiologiczne i genetyczne. Współistnienie niskiego wzrostu, nieproporcjonalnej budowy ciała, zmian dysmorficznych – szczególnie w obrębie twarzy oraz niewielkiego upośledzenia umysłowego nasunęło rozpoznanie hipochondroplazji (HCP). W celu diagnozy HCP zalecana jest analiza sekwencji FGFR3, eksonów 9, 10, 13 i 15. FGFR3 jest negatywnym regulatorem wzrostu kości. Mutacje genu mają zazwyczaj charakter neomorficzny (powodują zmianę produktu wytwarzanego przez gen, a przez to nabycie nowej, innej funkcji), prowadzący do dysplazji szkieletowych [9, 10]. W celu różnicowania ciężkiej postaci choroby z lekką achondroplazją zalecana jest analiza sekwencji eksonu 10, który pozwala na wykrywanie mutacji genu G380R. Kodon 540 w eksonie 13 jest miejscem, w którym zachodzą mutacje prowadzące do choroby. Pozostałe mutacje genu stanowią mniej niż 2% pacjentów z HCP [10].

Wykazane u pacjenta mutacje 1620C>A i 1620C>G w eksonie 13, zawarte w analizowanym fragmencie genu odpowiadają za 50–70% wszystkich przypadków choroby [11]. HCP nie predysponuje do zaburzeń metabolicznych.

Powstaje pytanie czy u prezentowanego chorego istnieje związek przyczynowy pomiędzy współistnieniem hipochondroplazji i akromegalii. Wprawdzie akromegalia może występować w zespołach uwarunkowanych genetycznie np. w zespole Carneya, zespole McCune–Albrighta oraz w MEN – 1 (*Multiple Endocrine Neoplasia type 1*) – wraz z nowotworem trzustki i pierwotną nadczynnością przytarczyc. Genem odpowiedzialnym za występowanie gruczolaków przysadki (najczęściej somatotropowych, rzadziej prolactinoma i innych) jest AIP (*Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein*) [12]. Wykazano także, że mutacja w genie kodującym receptor innego czynnika wzrostowego (gen FGFR4) może skutkować zmianą wzrostu komórek przysadki i produkcji przez nie hormonów, przyczyniając się do wystąpienia gruczolaków produkujących GH [12]. Nie zaobserwowano jednak, by zmiany ekspresji FGFR3 mogły prowadzić do powstania gruczolaków [13].

Na podstawie analizy tych danych nie można wnioskować, że istnieje związek przyczynowy pomiędzy współistnieniem hipochondroplazji i akromegalii u badanego pacjenta. W naszym odczuciu rozpoznanie akromegalii u prezen-

owanego chorego było opóźnione. Wprawdzie wiadomo, że ze względu na powolny przebieg choroby diagnoza akromegalii występuje zazwyczaj po 6,6–10,2 latach aktywnej, ale nierozpoznanej choroby [8]. W przypadku naszego chorego dotarliśmy do wyników archiwalnej diagnostyki niskorosłości przeprowadzonej przed około 10 laty, która nie wykazała zaburzeń sekrecji GH ani gruczolaka przysadki, to jednak rozpoznanie akromegalii w stanie powikłań metabolicznych z obecnością makrogruczolaka należy uznać za późne, zwłaszcza, że z powodu mnogości schorzeń pacjent znajdował się pod wielospecjalistyczną opieką lekarską.

Wnioski

Nietypowość obrazu klinicznego polega na występowaniu, sprzecznego z ogólnie przyjętym obrazem akromegalii, niskiego wzrostu. Świadczy to o zarastaniu nasad kostnych w okresie przed pojawieniem się hipersekrecji GH.

Współwystępowanie akromegalii i hipochondroplazji, a także wtórnych chorób układu sercowo – naczyniowego i hormonalnego skutkowało opóźnionym postawieniem diagnozy. Przypadek ten podkreśla wagę prowadzenia wielokierunkowych badań, w tym genetycznych, w celu wdrożenia jak najwcześniej właściwej terapii, umożliwiającej poprawę jakości życia chorych.

Bibliografia

1. Chanson P., Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*, 3:17, 2008.
2. Lugo G., Pena L., Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *Int J Endocrinol*, 2012(Article ID 540398):10 pages, 2012. doi:10.1155/2012/540398.
3. Burton T.M., Le Nestour E., Bancroft T. et al. A Retrospective Study of Comorbidities in Acromegaly Patients in the U.S. *Endocr*, 33:MON–685, 2012.
4. Torun A.N., Kulaksizoglu M., Torun F. Co-occurrence of Auto-Immune Thyroid Disease and Acromegaly. *J Neurol Sci Turk*, 23(4):318–21, 2006.
5. Montini M., Gianola D., Pagani M.D. et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40(3):401–6, 1994.
6. Bolanowski M., Łomna Bogdanov E., Kosmala W. et al. Turner's syndrome followed by acromegaly in the third decade of life: an unusual coincidence of two rare conditions. *Gynecol Endocrinol*, 16(4):331–4, 2002.
7. Hilczer M., Lewiński A. Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegl Pediatr*, 34:170–5, 2004.
8. Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37(1):101–20, 2008.
9. Obara—Moszyńska M., Niedziela M. Przydatność oceny molekularnej genów FGFR3 i SHOX oraz pomiarów antropometrycznych u dzieci z niskorosłością o niewyjaśnionej przyczynie. *Endokrynologia Pediatryczna*, 2(19):47–51, 2007.
10. Korkmaz H.A., Hazan F., Dizdare C. et al. Hypochondroplasia in a Child with 1620C>G (Asn540Lys) Mutation in FGFR3. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 4(4):220–2, 2012.

11. Bellus G.A., Spector E.B., Speiser P.W. et al. Distinct missense mutation of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. *Am J Hum Genet*, 67:1411–21, 2000.
12. Tateno T., Asa S.L., Zheng L. et al. The FGFR4-G388R Polymorphism Promotes Mitochondrial STAT3 Serine Phosphorylation to Facilitate Pituitary Growth Hormone Cell Tumorigenesis. *PLoS Genet*, 7(12):e1002400, 2011.
13. Abbass S.A.A., Asa S.L., Ezzat S. Altered Expression of Fibroblast Growth Factor Receptors in Human Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(4):1160–6, 1997.

Komentarz:

Akromegalia jest chorobą dającą charakterystyczny obraz kliniczny, a mimo tego jest rozpoznawana z kilku–kilkunastoletnim opóźnieniem. Dotyczy to szczególnie mężczyzn. Późne rozpoznanie wiąże się z większym wy-
miarem guza przysadki, nasileniem powikłań krążeniowych i metabolicznych, które są przyczyną skróconego przeżycia
chorych. Znanе są różne maski akromegalii utrudniające wczesne rozpoznanie, może być nią także niski wzrost, bo w tym
przypadku nie mamy podstaw do określenia tego niskorosłością. Współwystępowanie hipochondroplazji i akromegalii
u pacjenta z innymi schorzeniami jest warte odnotowania, tym bardziej, że w tym przypadku wykazano mutację w genie
FGFR3.

prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski