

**Robert Pływaczewski, Michał Bednarek, Luiza Jonczak, Jan Zieliński**

Z Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. J. Zieliński

## AKROMEGALIA U CHOREGO Z ZESPOŁEM BEZDECHU SENNEGO

### ACROMEGALY AND SLEEP APNOEA SYNDROME – CASE REPORT

**Summary:** We studied 65-year old, obese man suspected of obstructive sleep apnoea. He gave a history of loud snoring and excessive daytime sleepiness. We confirmed sleep apnoea syndrome during limited polysomnography with Polymesam (RDI – 45/h, ODI – 47/h). Patient had mainly obstructive episodes, however central and mixed apnoeas constituted about 1/3 of all episodes. During hospitalization we observed exacerbation of coronary artery disease and diagnosed diabetes. Patient's coarsened facial features, macroglossia and large hands led us to suspect acromegaly. Brain MR study revealed small pituitary adenoma. Plasma GH and IGF-1 concentrations were increased. Active acromegaly was diagnosed and was proposed a surgical treatment but he refused. Symptoms of sleep apnoea relieved after CPAP treatment. After one year patient's condition remained stable.

**Key words:** acromegaly, sleep apnoea syndrome, CPAP

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 9-10, 568-572

### Wstęp

Nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH), najczęściej spowodowane gruczolakami przysadki mózgowej u osób dorosłych, prowadzi do rozwoju akromegalii. Akromegalia jest chorobą rzadką (50-70 przypadków na milion), zazwyczaj rozwija się po 40 r. ż. i występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn (6,12).

Typowymi objawami choroby są: 1) Powiększenie nosa, warg, małżowin usznych i języka. 2) Powiększenie żuchwy i „rzadkie” rozstawienie zębów. 3) Zaznaczone fałdy skórne czoła. 4) Powiększone dłonie i stopy. 5) Zachrypnięty, niski głos. 6) Przerost mięśni szkieletowych. 7) Powiększenie narządów wewnętrznych. 8) Nadciśnienie tętnicze (u 50% chorych). 9) Cukrzyca (u 10% chorych) (10,12,14).

Przerost języka, żuchwy i błony śluzowej gardła oraz jej obrzęk powodują zmniejszenie światła gardła i jego zapadanie w czasie snu. Prowadzi to powstania bezdechów obturacyjnych (3,4,7).

Zaburzenia osi GH-somatostatyna ( $\uparrow$  GH,  $\downarrow$  somatostatyny) powodują destabilizację ośrodka oddechowego (3,5), która objawia się tendencją do hiperwentylacji i hipokapni. U chorych na akromegalię i centralny bezdech występuje zwiększona odpowiedź oddechowa na hiperkapnię (5). Grunstein i wsp. stwierdzili, że u 1/3 chorych na akromegalię i współistniejący zespół bezdechu sennego (ZBS) przeważały bezdechy centralne (4).

**Opis  
przypadku**

W lutym 2000 r. do Kliniki przyjęto 65-letniego, otyłego pacjenta (BMI-31,7 kg/m<sup>2</sup>) z podejrzeniem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS). W tym czasie chory już nie pracował, wcześniej prowadził gospodarstwo rolne.

W wywiadzie zwracały uwagę obserwowane przez rodzinę od 2-3 lat bezdechy, głośnie chrapanie, nykturia oraz nadmierne pocenie w czasie snu. Rano chory budził się zmęczony i niewyspany. W ciągu dnia był senny i często zasypiał w różnych sytuacjach. Senność badana skalą Epworth wyniosła u chorego 23 punkty; (norma < 9 punktów).

Od około 10 lat pacjent miał objawy i był leczony z powodu choroby wieńcowej. W sierpniu 1999 r. rozpoznano u chorego wole tarczycy w okresie eutyreozy i stwierdzono skrzywienie przegrody nosa. We wrześniu w rejonowym oddziale laryngologicznym wykonano mu septoplastykę nosa. W przeszłości był palaczem papierosów. Przez około 25 lat wypalał przeciętnie 30 papierosów dziennie, jednak od 10 lat już nie palił.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie głowy, nosa, dłoni, języka i języczka (ryc. 1). W tkance podskórnej wyczuwalne były liczne miękkie zgrubienia (prawdopodobnie tłuszczaki). Poza tym nie było innych, istotnych nieprawidłowości.

Podczas przesiewowego badania polisomnograficznego aparatem Polymesam (17) rozpoznano ZBS. Wskaźnik zaburzeń oddychania w czasie snu (RDI) wynosił 45/godz.snu, wskaźnik desaturacji – (ODI) – 47/godz.snu. Średnie wy-



Rycina 1. Powiększone dłonie pacjenta.  
Figure 1. Enlargement of hands.

sycenie krwi tętniczej tlenem w nocy wynosiło tylko 86%, a 64% czasu snu chory spędzał w niedotlenieniu, kiedy  $SaO_2 < 90\%$  (T90). U chorego przeważały bezdechy obturacyjne, jednak bezdechy centralne i mieszane stanowiły około 1/3 wszystkich epizodów. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia aparatem CPAP.

W dniu, kiedy planowano rozpoczęcie tego leczenia nasiliły się bóle wieńcowe, a w ekg stwierdzono cechy niedokrwienia ściany bocznej. Stężenie CPK wynosiło 191 U/L (norma  $< 190$  U/L), a CPK-MB 43,8 U/L (norma  $< 24$  U/L).

Pacjenta przeniesiono do sali R z rozpoznaniem zaostření choroby wieńcowej. Włączono tam wlew nitrogliceryny, Atenolol, Polopirynę S i Fragminę. W badaniu echo serca stwierdzono: serce w całości powiększone, przerost lewej komory i akinezę przegrody międzykomorowej, ściany dolnej, tylnej oraz podstawnej części ściany bocznej. Poza tym uwidocznił niedomykalność zastawki mitralnej (++/+++). Stopniowo dolegliwości wieńcowe ustąpiły, aktywność enzymów obniżyła się, zapis ekg był stabilny (ujemne załamki T nad ścianą boczną).

Po 2 dniach chory wrócił do Kliniki. Próba leczenia aparatem CPAP (16) była udana, pacjent dobrze je tolerował. Ciśnienie aparatu ustalono w kontrolnej polisomnografii na 12 cm  $H_2O$ .

W badaniach dodatkowych stwierdzono poranną hiperglikemię (144mg%) a w dobowym profilu o godzinie 12 i 20 wartości glikemii wyniosły odpowiednio 223 i 251 mg%. Rozpoznano cukrzycę, zastosowano dietę cukrzycową i włączono Gliklazyd w dawce 2 x 80 mg.

Spirometria wykazała cechy restrykcji płuc prawdopodobnie związane z otyłością. FVC wyniosło 3,1 L - 71% wartości należnej (w.n.),  $FEV_1 = 2,3$  L - 70% w.n.,  $FEV_1\%VC = 73,8 - 98\%$  w.n. W badaniu gazometrycznym wykazano umiarkowaną hipoksemię ( $PaO_2 = 60,3$  mmHg) i prawidłowe  $PaCO_2$  (44,5 mmHg). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono powiększenie sylwetki serca i poszerzenie naczyń we wnękach. W śródpiersiu widoczny był wyraźnie powiększony zarys tarczycy. Gruczoł tarczowy schodził za mostek, miał pogrubiałą cieśń, w obrębie mięszu widoczne były zmiany wsteczne w postaci licznych zwapnień. Prowadząc postępowanie diagnostyczne i lecznicze choroby podstawowej zwrócono też uwagę na objawy fizyczne (powiększenie głowy, nosa, języka, dłoni) i wysunięto podejrzenie akromegalii. Sam pacjent nie zauważył zmian w wyglądzie twarzy w ciągu ostatnich kilku lat a wielkość dłoni przypisywał ciężkiej pracy w rolnictwie.

U chorego wykonano badanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego głowy, podczas którego uwidocznił nieznacznie powiększoną przysadkę mózgową w zakresie płata przedniego z wpuklaniem się siodła w obręb zatoki klinowej zwłaszcza po stronie prawej widoczne było także ognisko braku wzmocnienia kontrastowego o średnicy 6-7 mm odpowiadające gruczolakowi przysadki.

Pacjenta z rozpoznaniem akromegalii współistniejącej z ZBS, chorobą wieńcową, cukrzycą i wolem zamostkowym skierowano do Poradni Endokrynologicznej Szpitala Bielańskiego w Warszawie (prof. S. Zgliczyński). Oznaczone tam stężenie GH było podwyższone do 15 mcg/L (norma 0-5 mcg/L). Także stężenie pierwszego insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który odpowiada bezpośrednio za rozwój objawów klinicznych akromegalii było podwyż-

szone do 620 mcg/L (norma 150-300 mcg/L). Chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego w oddziale neurochirurgicznym.

On jednak nie zgodził się na leczenie operacyjne. Od około roku stosuje aparat CPAP (ustąpiły bezdechy i objawy senności dziennej). Inne dolegliwości nie zmieniły się znacząco.

### Omówienie

Grunstein i wsp. (4) stwierdzili zespół bezdechu sennego (AHI>5) u 41 osób spośród 53 chorych na akromegalię (81%).

Na wstępie autorzy podzielili badanych na 2 podgrupy. Pierwszą stanowili pacjenci z akromegalią i klinicznym podejrzeniem bezdechu sennego (33 badanych). U 31 spośród nich rozpoznano ZBS (95%). Drugą podgrupę stanowiło 20 chorych na akromegalię, których dolegliwości nie sugerowały współistnienia bezdechu sennego. Podczas polisomnografii (PSG), ZBS rozpoznano u 12 osób (60%). Chorzy na akromegalię powikłaną ZBS byli znamienne starsi ( $p<0,001$ ). BMI i stężenia GH i IGF-1 były podobne u chorych tylko na akromegalię jak i u chorych ze współistniejącym ZBS. U 14 osób (33%) dominowały bezdechy centralne. Chorzy z przewagą bezdechów centralnych mieli wyższe stężenia: GH ( $23,4\pm 3,9$  mcg/L,  $p<0,001$ ) i IGF-1 ( $126\pm 17,5$  nmol/L,  $p<0,001$ ) w porównaniu z chorymi z przewagą bezdechów obturacyjnych (GH –  $8,8\pm 3,1$  mcg/L i IGF-1 –  $72,5\pm 7,5$  nmol/L).

W innej pracy Grunstein i wsp. (5) stwierdzili znamienne wyższe stężenia GH i IGF-1 u 11 chorych na akromegalię i centralnym bezdechem sennym w porównaniu z chorymi na OBS (33 badanych) lub tylko akromegalię (10 badanych).

Perks i wsp. (15) opisali ZBS u 3 z 11 chorych na akromegalię. U jednego pacjenta przeważały bezdechy obturacyjne, drugi miał bezdechy centralne i mieszane, u trzeciego z nich występowały tylko bezdechy centralne. Dwu innych chorych zgłaszało objawy nadmiernej senności dziennej i chrapanie natomiast nie potwierdzono u nich ZBS. Stężenie GH było znamienne wyższe u tych 5 chorych w porównaniu z pozostałymi 6 badanymi ( $p<0,025$ ).

Hart i wsp. (7) zbadali 10 chorych na aktywną akromegalię (średnie stężenie GH = 62,2 ng/ml). Bezdechy obturacyjne i mieszane zarejestrowano u 4 z nich. Spośród 11 innych chorych na akromegalię, którzy byli wcześniej skutecznie leczeni (prawidłowe stężenie GH = 3,2 ng/ml) żaden nie miał ZBS. Badano także wrażliwość ośrodków oddechowych na hiperkapnię i w odróżnieniu od doniesień Grunsteina (5) była ona podobna w obu grupach chorych.

Isono i wsp. (9) potwierdzili ZBS u 5 z 10 chorych na akromegalię, które miały objawy nadmiernej senności dziennej. Podczas pulsoksymetrii nocnej wskaźnik desaturacji – ODI był większy niż 10/godzinę snu. Chorzy ci mieli zaburzenia anatomiczne głównie w obrębie podstawy języka i czynnościowe (dodatkowo wartości ciśnienia zamykania na poziomie ustnej części gardła, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła), które predysponowały ich do obturacji górnych dróg oddechowych.

Hochban i wsp. (8) u chorych na akromegalię oceniali wpływ zaburzeń budowy twarzoczaszki na powstawanie OBS. U 19 chorych, którzy wcześniej byli leczeni (16 operacyjnie, 3 Okteotydem) wykonano badania cefalometryczne i

## Wnioski

PSG. PSG była prawidłowa u 7 osób, u pozostałych 12 rozpoznano OBS (AHI > 15). W obu grupach stężenia GH i IGF-1 w surowicy były podobne przed i po leczeniu akromegalii. U osób, które miały OBS mimo wcześniejszego leczenia akromegalii stwierdzono nieprawidłową budowę żuchwy, zwężenie tylnej przestrzeni gardła oraz przemieszczenie ku tyłowi kości gnykowej.

Mezon i wsp. (13) rozpoznali ZBS u chorego, który przeżył radioterapię z powodu akromegalii. Objawy nadmiernej senności dziennej i chrapanie nasilały się stopniowo, rozpoznanie ZBS ustalono w 7 lat po radioterapii. Na rozwój ZBS wpłynęły trwałe zmiany w budowie twarzoczaszki i upośledzenie drożności gardła. Pacjenta leczono za pomocą tracheostomii. Seggev i wsp. (18) także skutecznie leczyli za pomocą tracheostomii chorego na akromegalię, ZBS i PO-ChP z ciężką niewydolnością oddychania ( $\text{PaO}_2$  – 35 mmHg,  $\text{PaCO}_2$  – 59 mmHg).

Chanson i wsp. (2) zauważyli normalizację stężenia GH w surowicy i zmniejszenie się liczby bezdechów u chorego po 6 dniach leczenia analogiem somatostatyny (SMS 201-995).

Leibowitz i wsp. (11) opisali korzystny wpływ Oktreotydu (syntetycznego analogu somatostatyny) na objawy akromegalii współistniejącej z ZBS u 2 chorych. Objawy ZBS ustąpiły już po kilku dniach leczenia.

Buyse i wsp. (1) stwierdzili korzystny wpływ Oktreotydu na akromegalię powikłaną OBS u 3 chorych (średnie RDI – 35). Po leczeniu objawy OBS ustąpiły a wskaźnik RDI był prawidłowy. U jednego chorego nadal utrzymywało się podwyższone stężenie GH, a stężenie somatomedyny C (IGF-1) było prawidłowe. Autorzy ci, sugerowali bezpośredni wpływ Oktreotydu na ośrodki oddechowe lub górne drogi oddechowe.

Przedstawiony przypadek ilustruje konieczność szukania przyczyn zaburzeń oddychania w czasie snu. Oprócz najczęściej spotykanych: otyłości i nadciśnienia, rzadziej wykrywa się zmiany anatomiczne w obrębie górnych dróg oddechowych, choroby ośrodkowego układu nerwowego czy zaburzenia endokrynologiczne. Wykrycie guza przysadki z objawami akromegalii pozwala leczyć przyczynowo zaburzenia oddychania w czasie snu. Niestety nasz pacjent nie skorzystał z tej możliwości i leczyl się objawowo CPAP.

## Piśmiennictwo

1. Buyse B., Michiels E., Bouillon R. i wsp.: Relief of sleep apnoea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 1401-1404.
2. Chanson Ph., Timsit J., Benoit O. i wsp.: Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1986, i: 1270-1271.
3. Frank-Piskorska A.: Zaburzenia oddychania w czasie snu w wybranych schorzeniach endokrynologicznych. W: Płusa T. (red.): Postępy w pneumonologii. Medpress. 1994, 111-116.
4. Grunstein R.R., Ho K.Y., Sullivan C.E.: Sleep apnea in acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 1991, 115, 527-532.
5. Grunstein R.R., Ho K.Y., Berthon-Jones M. i wsp.: Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 150, 496-502.

6. Grunstein R.R.: Endocrine disorders. W: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C.: Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 1103-1112.
7. Hart T.B., Radow S.K., Blackard W.G. i wsp.: Sleep apnea in active acromegaly. Arch. Intern. Med. 1985, 145, 865-866.
8. Hochban W., Ehlenz K., Condradt R. i wsp.: Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. Eur. Respir. J. 1999, 14, 196-202.
9. Isono S., Saeki N., Tanaka A. i wsp.: Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999, 160, 64-68.
10. Kokot F.: Endokrynologia. W: Kokot F. (red.): Choroby wewnętrzne. PZWL 2000, 797-885.
11. Leibowitz G., Shapiro M.S., Salameh M. i wsp.: Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. J. Intern. Med. 1994, 236, 231-235.
12. Melmed S.: Acromegaly. N. Engl. J. Med. 1990, 322, 966-977.
13. Mezon B.J., West P., Maclean J.P. i wsp.: Sleep apnea in acromegaly. Am. J. Med. 1980, 69, 615-618.
14. Pawlikowski M.: Neuroendokrynologia. W: Wojtczak A. (red.): Choroby wewnętrzne. PZWL 1995, 3-26.
15. Perks W.H., Horrocks P.M., Cooper R.A. i wsp.: Sleep apnea in acromegaly. BMJ 1980, 280, 894-897.
16. Pływaczewski R., Zgierska A., Zieliński J.: Ocena nowego modelu polskiego aparatu do wytwarzania stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (PDL-CPAP 2). Pneumonol. Alergol. Pol. 1998, 66, 391-396.
17. Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zieliński J.: Ocena kliniczna ograniczonego badania aparatem Polymesam w rozpoznawaniu obturacyjnego bezdechu sennego. Czy polisomnografię można zastąpić badaniem Polymesam? Pneumonol. Alergol. Pol. (w druku).
18. Seggev J., Shapiro M.S., Levin S. i wsp.: Alveolar hypoventilation and daytime hypersomnia in acromegaly. Eur. J. Respir. Dis. 1986, 68, 381-383.

Adres: II Klinika Chorob Płuc Instytutu Guźlicy i Chorób Płuc, ul. Plocka 26, 01-138 Warszawa  
 Wpłynęła: 24.04.01