

SINDROMUL DE APNEE IN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV SI ACROMEGALIA- CORELATII ETIOPATOGENETICE SI DIAGNOSTICE

Doina TODEA¹, Cristina BORZAN¹, B.PĂLTINEANU², Andreea HERESCU³,
Loredana ROȘCA³

1 - Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, 2 - Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 3 - Spitalul Clinic de Pneumologie "Leon Daniello" Cluj Napoca

Rezumat

Acromegalia reprezintă o afecțiune endocrinologică rară, secundară unei tumori hipofizare, în majoritatea cazurilor benignă (adenom), caracterizată prin hipersecreție de hormon de creștere (STH, hormon somatotrop). Ca și complicații pot apare: diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea arterială, creșterea riscului de boli cardiovasculare, sindromul de apnee în somn (SAS), artrita, polipii colonici. Prevalența SAS la pacienții cu acromegalie variază între 19 – 93 %, cu o medie de 60% . Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 49 de ani, cu acromegalie tumorală (microadenom hipofizar stâng), aflat în evidența Clinicii de Endocrinologie Cluj Napoca din iulie 2007, și care s-a prezentat în Laboratorul de Somnologie din cadrul Clinicii de Pneumologie "Leon Daniello" în august 2007, cu suspiciunea unui sindrom de apnee în somn de tip obstructiv. În urma investigațiilor efectuate (examen clinic general, radiografie pulmonară, probe funcționale respiratorii, gazometrie arterială, scala de somnolență Epworth, înregistrare poligrafică și polisomnografică) s-a stabilit diagnosticul de sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, formă severă (IA/H=63/ora de somn), cu predominanța apneilor obstructive, cu răspuns favorabil la terapia cu ventilator cu presiune pozitivă continuă (continuous positive airway pressure - CPAP), cu reducerea IA/H la 5.1/ora de somn, cu îmbunătățirea calității somnului și creșterea perioadelor de somn profund, odihnitor. Particularitatea acestui caz este dată de raritatea apariției acromegaliei în populația generală, acesta reprezentând primul și deocamdată singurul caz de SASO la un pacient cu afectare endocrinologică studiat în laboratorul nostru, de la înființarea sa în decembrie 2005.

Cuvinte cheie: sindrom de apnee în somn, acromegalie, adenom hipofizar.

Summary

Acromegaly is a rare endocrine disease, due to a pituitary tumor, which is benign in the majority of cases (adenoma), characterized by growth hormone (GH) hypersecretion. Among its complications: type 2 diabetes mellitus, high blood pressure, a higher risk for cardiovascular diseases, sleep apnea syndrome (SAS), arthritis, colon polyps. The mean prevalence of SAS in acromegalic patients is 60%, with values ranging between 19 and 93%. We present the case of a 49-year-old male patient with tumoral acromegaly (left pituitary microadenoma), followed up by the Clinic of Endocrinology Cluj-Napoca since July 2007. The patient came to the Sleep Laboratory of the "Leon Daniello" Clinical Hospital of Pneumology in August 2007, with the suspicion of an obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Following the investigations performed (clinical examination, chest x-ray, spirometry, arterial gasometry, Epworth Sleepiness scale, polygraphy and polysomnography), the patient was diagnosed with a severe obstructive sleep apnea syndrome (apnea/hipopnea index, AHI=63/hour of sleep), with a positive response to continuous positive airway pressure (CPAP), with an AHI of 5.1/hour of sleep and a better quality of sleep. The peculiarity of this case derives from the rarity of acromegaly in the general population. This case is the first and so far the only case of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in an acromegalic patient studied in our Sleep Laboratory, since its opening in December 2005.

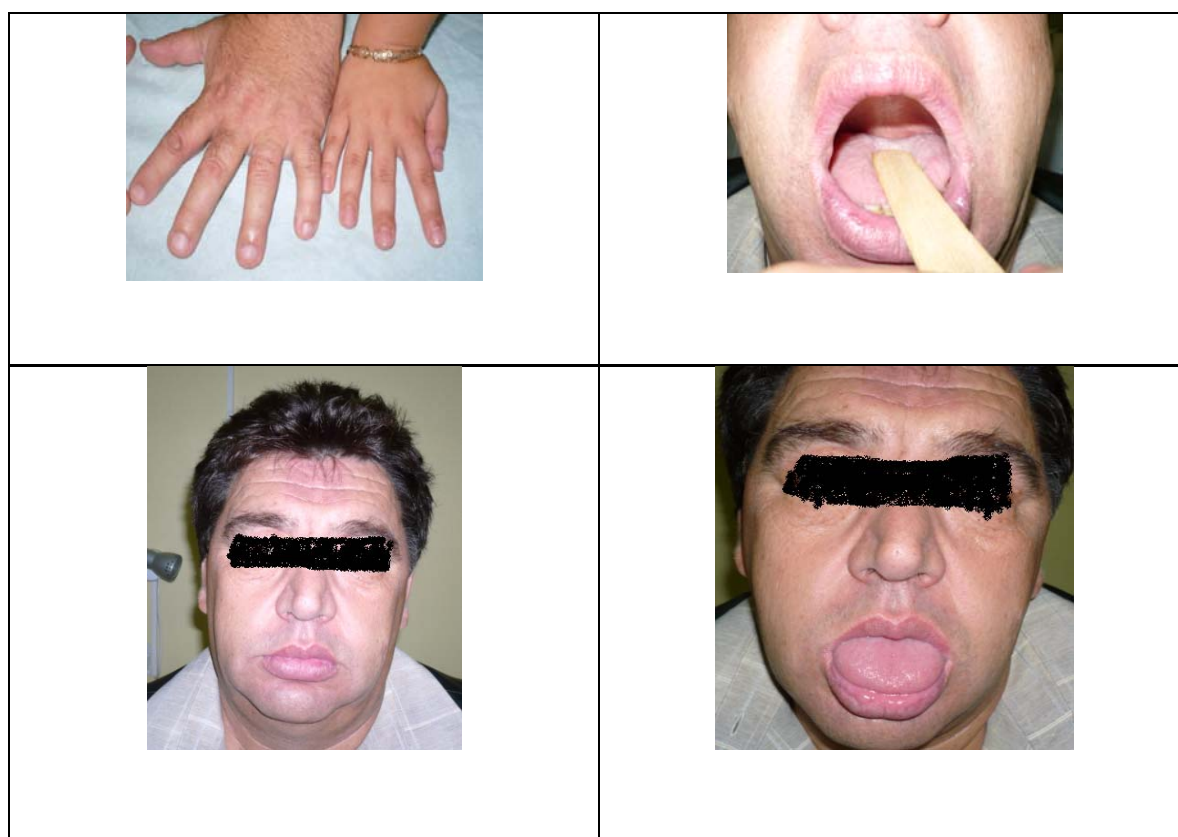
Key words: sleep apnea syndrome, acromegaly, pituitary adenoma

Rezultate

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 48 de ani, ex fumător (din 2004, aproximativ 23 pachete-an), obez, cunoscut cu antecedente personale patologice de hipertensiune arterială esențială grad II, clasa de risc C (1998, sub tratament cu Tertensif 1,5 mg/zi și Monopril 20 mg/zi), diabet zaharat tip 2 (2006, tratat cu Siofor 850 mg 3 tb/zi), cu acromegalie tumorală, luat în evidența Clinicii de Endocrinologie Cluj Napoca din iulie 2007. La internare, pacientul acuza: cefalee occipitală, valori tensionale crescute (până la 200/120 mmHg), tulburări de vedere, dispnee de efort și repaus, astenoadinamie, sforăit cronic, somnolență diurnă

excesivă, transpirații profuze, urât mirositoare, schimbarea timbrului vocal, dureri poliarticulare.

Obiectiv la internare: pacient obez (IMC=33 kg/m²), prognatism, protruzia buzei inferioare, pahidermie, macroglosie, hipersalivație, voce îngroșată, cu timbru cavernos, deformarea oaselor, predominant la nivelul oaselor feței și extremităților, redoare articulară. La nivelul aparatului respirator: torace în butoi, murmur vezicular înăsprit, fără raluri supraadăugate; cardiac: zgomote cardiace ritmice, tahicardice (AV=94/minut), TA=160/100 mmHg, fără sufluri cardiace. Examinarea tiroidei evidențiază o gușă grad II, mobilă elastică. Restul aparatelor și sistemelor erau în limite normale



Analizele hormonale au evidențiat STH și IGF1 (insulin growth factor-1) crescute, iar cele pentru insuficiența hipofizară și a glandelor endocrine hipofizo-dependente au indicat FSH și LH peste valorile normale.

Tabelul 1. Examinări bioumorale:

HEMATOLOGIE	BIOCHIMIE	EXAMEN URINA
VSH=5-21 mm Hematocrit=47% Hemoglobina=15,2 g/dl Leucocite=5600/mm ³ Trombocite=130000/mm ³ Tablou sangvin: Sg=59% Ly=36% Mo=5%	Glicemie=115 mg% TG=224 mg% Colesterol=196 mg% Fosfatemie=3,7mg% Fosfataza alc=47,5UI/ml STH=15,95 ng/ml IGF1=930 ng/ml FSH=11,7 mUI/ml LH=9,15 mUI/ml TSH=2,13 mUI/ml fT4=0,93 ng/100ml PRL=9,08 ng/ml Testosteron=6,95 ng/ml	APZ negativ Sediment FEP DMS 1015-1020

S-a efectuat radiografie de șa turcească, care a descris o șa de 15/10 cm, cu îngroșarea peretelui și dedublare cu contur la nivelul planșeului selar; clinoide posterioare hipertrofice.

Computer tomografia de craniu nu a evidențiat modificări de structură osoasă a șeii turcești. În schimb s-a descris o imagine nodulară cu densități lipidice de aproximativ 5 mm, localizată în regiunea antero-superioară a șeii, precum și o imagine izodensă de 8/5mm în regiunea antero-inferioară, aceste modificări sugerând un microadenom hipofizar stâng.

Acest diagnostic a fost confirmat și prin înregistrarea RMN: hipofiză asimetrică, cu structură inomogenă pre și postcontrast; postcontrast se vizualizează la nivelul emisferului hipofizar stâng o formațiune hipocaptantă a substanței de contrast paramagnetice, de aproximativ 6 mm.

S-au efectuat și alte consulturi de specialitate, pentru a evalua patologia asociată: examen oftalmologic (câmp vizual de aspect normal, FOAO cu papilă plană, vitală, artere filiforme, cu pereți îngroșați, maculă cu reflex prezent), consult cardiologic (HTA IIC controlată terapeutic), diabetologic (DZ tip 2) și reumatologic (osteoporoză).

Datorită acuzelor respiratorii persistente, de tip bronșită, asociate unei simptomatologii sugestive pentru un sindrom de apnee în somn, se indică consultul pneumologic. S-au efectuat: radiografie pulmonară care relevă hiperinflație pulmonară, interstițiu pulmonar ușor accentuat bilateral; probe funcționale respiratorii, care evidențiază o disfuncție ventilatorie obstructivă moderată, cu reducerea rezervei funcționale cu 25%, iar gazometria arterială indică o hipoxemie severă.

De asemenea s-a efectuat înregistrarea polisomnografică, în cadrul Laboratorului de Somnologie al Spitalului Clinic de Pneumologie "Leon Daniello" Cluj Napoca, care a evidențiat un SAS de tip obstructiv, formă severă (indice de apnee/hipopnee=63/ora de somn), cu predominanța apneilor obstructive, cu SaO₂ medie=83%, SaO₂ minimă=52% și sforăit habitual cu 2137 evenimente/noapte. Sub terapia cu Auto CPAP s-a obținut un răspuns favorabil, cu reducerea IA/H la 5,1/ora de somn, cu îmbunătățirea calității somnului, creșterea perioadelor de somn profund, odihnitor, cu SaO₂ medie=91%, SaO₂ minimă=81%, și sforăit habitual cu 219 evenimente/noapte.

Având în vedere efectele favorabile ale titrării cu AutoCPAP în clinică, s-a recomandat continuarea terapiei la domiciliu, cu controale ulterioare la 1, 3, 6, 12 luni.

În urma coroborării tuturor examinărilor paraclinice, s-au stabilit următoarele diagnostice: Acromegalie. Microadenom hipofizar stâng. Sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, formă severă. BPOC formă moderată. HTA esențială grad II risc C controlată terapeutic. Diabet zaharat tip 2. Obezitate grad III. Hipertrigliceridemie. Osteoporoză.

S-a instituit radioterapie hipofizară antitumorală cu 6000R, parțial ineficientă, cu persistența manifestărilor respiratorii și fără ameliorare biochimică. Datorită utilizării interfeței faciale și a ventilatorului cu presiune pozitivă continuă pentru tratamentul SASO, manoperele chirurgicale au fost contraindicate, nefiind compatibile cu acestea. Ca alternativă, pacientul a fost propus pentru includerea în lotul de tratament cu analogi de somatostatina (Lanreotid).

Efectuarea controlului sub AutoCPAP la o lună a evidențiat: IA/H=3,8/ora de somn, presiunea medie a aparatului=10 cmH₂O, presiunea maximă=12 cmH₂O, complianța crescută a pacientului (folosirea zilnică a AutoCPAP-ului, cu o medie de 6 ore și 50 minute de utilizare/zi).

Pacientul urmează a se prezenta la controlul de 3, 6, 12 luni. Se va urmări rezultatul tratamentului combinat Lanreotid și AutoCPAP, în vederea evaluării evoluției SASO sub tratamentul afecțiunii endocrinologice cu analogi de somatostatina.

Particularitatea acestui caz constă în faptul că acromegalia este o afecțiune rară (38-60 cazuri la un milion de locuitori), acesta fiind singurul caz de SASO la un pacient cu afectare endocrinologică, diagnosticat în laboratorul nostru până în prezent.

Discuții

Prevalența SASO este de 2% la femei și 4% la bărbați. Se asociază cu simptome ca somnolența diurnă, cefalee matinală, sforăit și este acompaniată de complicații cardiovasculare precum: hipertensiunea arterială, infarctul miocardic, accidente vasculare cerebrale.

Acromegalia este o boală rar întâlnită care afectează ambele sexe în proporții egale, cu o prevalență de 38-60 cazuri la un milion de locuitori (1), fiind consecința eliberării crescute de STH datorată unui adenom hipofizar. Se caracterizează prin deformarea în grosime și lățime a oaselor moi, cu modificări mai accentuate la nivelul feței și extremităților, pacienții prezentând: prognatism, pahidermie, macroglosie, artropatii, cifoscolioză, lordoză, osteoporoză. De asemenea, se constată hipertricoza la bărbați și hirsutismul la femei, mărirea în volum a organelor: cord, ficat, splină, intestin, pancreas. 25% din pacienții cu acromegalie prezintă diabet zaharat.

Studiile clinice descriu asocierea dintre acromegalie și sindromul de apnee în somn (SAS). Roxburg și Collins, în 1896, au fost primii care au descris asocierea dintre sforăitul intens, somnolența diurnă excesivă și acromegalie (2). În același an, Chapple și Booth au descris apneea obstructivă la un alt pacient acromegalic, care în final a decedat prin asfixie (3).

SAS se întâlnește la 60-70% dintre pacienții cu acromegalie (4). Cu cât evoluția acromegaliei este mai îndelungată, cu atât gradul de severitate al SASO este mai mare (5). Afectarea respiratorie este frecvent întâlnită și reprezintă totodată o complicație majoră a acromegaliei, la acești pacienți, mortalitatea prin boli pulmonare fiind de 2-3 ori mai mare decât în rândul populației generale (4). Deformarea oaselor faciale, edemul, hipertrofia mucoasei și cartilajelor faringiene și laringiene, macroglosia, colapsul inspirator al hipofaringelui, pot contribui la tulburările respiratorii. Pneumomegalia este frecvent întâlnită, părând a se datora numărului crescut de alveole și nu creșterii în volum a acestora.

SAS întâlnit în acromegalie poate fi de tip obstructiv, central sau mixt. Forma obstructivă predomină.

SAS de tip obstructiv (SASO) se întâlnește la 25% dintre femeile și 70% dintre bărbații cu acromegalie (4), și este datorat obstrucției intermitente a căilor aeriene, cu păstrarea activității centrului respirator, evidențiată prin efortul respirator toracic și abdominal. Studiile clinice au demonstrat că SASO la pacienții cu acromegalie nu se datorează obezității (6), ci colapsabilității faringelui, secundar hipertrofiei țesuturilor moi para- și retrofaringiene și macroglosiei. Astfel, în timp ce indicele de masă corporală (IMC) nu este crescut semnificativ la pacienții cu acromegalie și SASO, circumferința degetului mijlociu (o modalitate de măsură a hipertrofiei țesuturilor moi) este corelată direct cu severitatea SASO, când aceasta măsoară peste 8,5 cm. De asemenea, circumferința gâtului mai mare de 41 cm este corelată semnificativ cu severitatea episoadelor de apnee la pacienții cu acromegalie. Weiss și colaboratorii au arătat că circumferința gâtului reprezintă un factor de predicție independent al SASO în acromegalie, alături de vârstă și rapiditatea evoluției bolii (2).

SAS de tip central (SASC) se întâlnește în 33% dintre cazurile de acromegalie (6), având o patogeneză mai complexă. Se pare că îngustarea căilor aeriene superioare induce inhibiția reflexă a centrului respirator, iar nivelele crescute de STH și posibil defecte în calea somatostatinerģică pot crește răspunsul ventilator al centrului respirator la dioxidul de carbon, determinând astfel oprirea

respirației. Studiile clinice arată că pacienții cu SASC au valori semnificativ crescute ale STH și IGF-1, comparativ cu cei cu componentă obstructivă. Autorii presupun că nivelul crescut de eliberare a somatostatinei de la nivelul creierului poate fi responsabil de generarea apneilor centrale (3).

În SAS de tip mixt patogeneză implică fenomenele descrise la formele anterioare.

HTA apare frecvent la pacienții cu acromegalie și SAS, studiile clinice demonstrând că atât acromegalia cât și SAS sunt independent asociate cu hipertensiunea și insulinorezistența, contribuind astfel la creșterea morbidității și mortalității (7). Privarea de somn la pacienții cu SAS se pare că favorizează apariția hipertensiunii arteriale, iar hipoxemia intermitentă poate determina creșterea valorilor tensionale, secundar scăderii secreției endoteliale de oxid nitric. Astfel, din moment ce evenimentele cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces la pacienții cu acromegalie, este logic să presupunem că SAS este implicat în reducerea speranței de viață la acești pacienți (8).

Tratamentul acromegaliei este chirurgical, prin radioterapie sau cu analogi de somatostatină (Octreotid). Oricare dintre aceste posibilități de tratament am alege, toate îmbunătățesc SAS, dar rar îl pot vindeca. Rosenow și colaboratorii au observat că SASO persistă în 20% din cazuri, după tratamentul adenomului secretant de STH, iar incidența este și mai mare dacă suprimarea secreției acestuia nu s-a realizat (2).

Tratamentul chirurgical, prin adenomectomie transsfenoidală, este riscant la pacienții acromegalici care au asociat un SAS sever, datorită edemului căilor aeriene superioare care apare postoperator, agravând schimburile gazoase la acest nivel (9). De aceea se recomandă terapia dublă preoperatorie cu Octreotid și cu presiune pozitivă continuă (CPAP), care poate reduce riscurile perioperatorii. Traheostomia perioperatorie este cea mai sigură și uneori singura alternativă de a asigura suportul respirator și schimburile gazoase postoperator.

Radioterapia (roentgenterapia hipofizară) are eficiență doar în stadiile incipiente ale bolii și se repetă la intervale de 6-12 luni.

Octreotidul este eficient în îmbunătățirea SAS la pacienții cu acromegalie (2), probabil datorită capacității sale de a descrește nivelurile serice de STH și IGF-1, reducând astfel cantitatea de țesut moale de la nivelul limbii și căilor aeriene superioare. Pe de altă parte, acest analog de somatostatină poate acționa prin scăderea răspunsului ventilator la hipoxemie, normalizând astfel respirația în timpul somnului.

De menționat este prezența SAS refractar la Octreotid, datorat modificărilor structurale ireversibile secundare hipertrofiei și/sau fibrozei peretelui faringian sau deformării obrajilor la pacienții cu acromegalie veche, la care tratamentul cu analogi de somatostatină a fost inițiat tardiv.

De aceea, precocitatea diagnosticului și tratamentul pot influența evoluția SAS, după tratarea acromegaliei. Oricum tratamentul cu CPAP este obligatoriu la pacienții cu acromegalie și SAS sever. Urmărirea pacientului permite ajustarea presiunii CPAP sau chiar întreruperea tratamentului la câteva luni de la începerea terapiei pentru acromegalie, mai ales în prezența reducerii semnificative a nivelelor serice de STH și IGF-1.

Concluzie

În concluzie, sindromul de apnee în somn poate reprezenta un “simptom” frecvent al acromegaliei, diagnosticul corect și inițierea cât mai rapidă a terapiei combinate fiind vitale pentru evoluția celor două patologii.

Bibliografie

1. Blanco Perez JJ , Blanco-Ramos MA, Zamarron Sanz C, Souto Fernandez A, Mato Mato A, Lamela Lopez J: Acromegaly and sleep apnea. Arch Bronconeumol 2004; 40: 355-359.
2. Bottini P, Tantucci C: Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. Respiration 2003; 70: 320-327.
3. Barkan A: Acromegalic arthropathy and sleep apnea. J Endocrinol 1997; 155: S41-S44.
4. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F: Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. Pituitary 2001; 4: 259-262.
5. Wiesmeth A, Gutt B, Steffin B, Angstwurm M, Schopohl J: Elevated incidence of sleep apnea in acromegaly – correlation to disease activity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113.
6. Singh B: Acromegaly presenting with sleep apnea. Proceedings of UCLA Healthcare 2000; 4: 6-8.
7. Sze L et al: Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnea in acromegaly. Eur J Endocrinol 2007; 156: 321-329.
8. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, E Silva CA, De Araujo RR, De Assis Viegas CA: Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly.

Arq Neuropsiquiatr 2007; 65 (2A): 234-239.

9. Saaresranta T, Polo O: Sleep-disordered breathing and hormones. Eur Respir J 2003; 22: 161-172.