

ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

I. Κώστογλου-Αθανασίου¹, Π. Αθανασίου², Λ. Κουτσογεωργοπούλου², Φ. Καλδρυμίδης³
¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.
²Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας
³Ενδοκρινολογικό Τμήμα Πειραιά Μεταξά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεγαλακρία είναι ένα σπάνιο νόσημα που οφείλεται σε αδένωμα της υπόφυσης που υπερεκκρίνει αυξητική ορμόνη. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική σωματική παραμόρφωση και συστηματικές εκδηλώσεις. Η αυξημένη θνητότητα στη μεγαλακρία οφείλεται σε διαταραχή του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού συστήματος. Η διασφηνειδική εκτομή του αδενώματος παραμένει η βασική θεραπεία της νόσου, ενώ συμπληρωματικά χρησιμοποιούνται η ακτινοθεραπεία και η φαρμακευτική θεραπεία. Οι οστεοαρθρικές εκδηλώσεις είναι χαρακτηριστικό της νόσου. Παρατηρούνται αρθρική προσβολή και ενθεσοπάθεια. Η μεγαλακρική αρθροπάθεια προσβάλλει τον αξονικό και περιφερικό σκελετό και είναι γενικά μη φλεγμονώδης, αν και χαρακτηριστικά οστεοαρθρίτιδας παρατηρούνται σε απώτερα στάδια της νόσου.

Η παθογένεια της αρθροπάθειας είναι πολύπλοκη και σε αυτή συμμετέχουν η υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης και IGF-I και δευτεροπαθείς εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα είναι συχνή κατάσταση στη μεγαλακρία, φαίνεται ότι οφείλεται σε οίδημα του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα και υποχωρεί με την ελάττωση της υπερέκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Η υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης και IGF-I προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας του φλοιώδους οστού, ενώ ο υπογοναδιασμός που μπορεί να παρατηρείται στη μεγαλακρία αναστρέφει την αναβολική επίδραση της αυξητικής ορμόνης στο σπογγώδες οστό. Μερικές από τις πρώιμες αλλοιώσεις της μεγαλακρικής αρθροπάθειας μπορεί να αναστραφούν αν επιτευχθεί έλεγχος της μεγαλακρίας, ενώ οι απώτερες σκελετικές επιπλοκές όπως η οστεοαρθρίτιδα και οι οστικές παραμορφώσεις, είναι οριστικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Λέξεις ευρητήριο: μεγαλακρία, αδένωμα υπόφυσης, αυξητική ορμόνη, μεγαλακρική αρθροπάθεια, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεγαλακρία είναι ένα σπάνιο νόσημα που οφείλεται στην υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης από ένα αδένωμα της υπόφυσης στη συντριπτικά μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων¹. Η μεγαλακρία χαρακτηρίζεται από προοδευτική σωματική παραμόρφωση και ευρύ φάσμα συστηματικών εκδηλώσεων. Κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς γενικά έχουν αδρά χαρακτηριστικά προσώπου, μεγάλο μέγεθος χεριών και ποδών και υπερτροφία των μαλακών ιστών. Άλλες εκδηλώσεις μπορεί να είναι υπεριδρωσία, βρογχοκήλη, οστεοαρθρίτιδα, διαταραχές της όρασης, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, εύκολη κόπωση, αυξημένος αριθμός ακροχορδόνων στο δέρμα, πολύποδες στο έντερο, άπνοια ύπνου και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, αναπαραγωγικά προβλήματα, προβλήματα κυκλοφορικού συστήματος στα οποία συμπεριλαμβάνονται καρδιακή υπερτροφία, υπέρταση, αρρυθμίες και σε μερικές περιπτώσεις συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια². Η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, οι βελτιωμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας και η διαθεσιμότητα φαρμακευτικών παραγόντων που δρουν στα σωματοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης έχουν τροποποιήσει σημαντικά την προσέγγιση προς τη νόσο που είναι ένα εξαιρετικό μοντέλο για την έρευνα της παθοφυσιολογίας της δράσης της αυξητικής ορμόνης και του αυξητικού παράγοντα IGF-I σε όλα τα συστήματα οργάνων. Αρκετές συστηματικές επιπλοκές που εμφανίζονται στην πορεία της μη διαγνωσμένης περίσσειας αυξητικής ορμόνης και αυξητικού παράγοντα IGF-I μπορεί να παραμείνουν αδιάγνωστες επί μακρόν.

Η μεγαλακρία είναι σπάνιο νόσος. Για το λόγο αυτό τα δεδομένα θνητότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σύγχρονες μορφές θεραπείας ή είναι ελλιπή ή δεν υφίστανται. Παρά ταύτα, παλαιότερα και σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι η αυξημένη θνητότητα στη μεγαλακρία οφείλεται κυρίως σε διαταραχή του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού συστήματος³.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Η μεγαλακρία έχει ετήσια επίπτωση 3 - 4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού και τρέχοντα επιπολασμό 40 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού.⁴ Στις περισσότερες περιπτώσεις η χρόνια υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης προκαλείται από ένα καλοήθες αδένωμα υπόφυσης.¹ Λόγω της καλοήθους και ύπουλης φύσης της, η διάγνωση της μεγαλακρίας συνήθως καθυστερεί για χρόνια.² Η ανάλυση των καθοριστικών παραγόντων της θνητότητας δείχνει ότι περίπου 60% των μεγαλακρικών ασθενών αποβιώνουν από νόσο του κυκλοφορικού συστήματος, 25% από νόσο του αναπνευστικού συστήματος και 15% από κακοήθειες.^{5,6} Η ελάχιστη τιμή της αυξητικής ορμόνης αποτελεί τον πιο καθοριστικό δείκτη επιβίωσης, ανεξάρτητα από την αιτία θανάτου. Υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που δείχνουν ότι ο έλεγχος των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης και του παράγοντα IGF-I σχετίζεται με βελτίωση της θνητότητας, ανεξάρτητα από τον τύπο των επιπλοκών. Τα υψηλά επίπεδα της αυξητικής ορμόνης, η υπέρταση και η καρδιακή νόσος είναι οι κύριοι αρνητικοί παράγοντες επιβίωσης στη μεγαλακρία, ενώ η διάρκεια των συμπτωμάτων και άλλοι παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης και/ή η δυσλιπιδαιμία και ο καρκίνος ευθύνονται λιγότερο για τη θνητότητα.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

Η ιδανική θεραπεία της μεγαλακρίας θα έπρεπε να απομακρύνει το νεόπλασμα με εξάλειψη των συμπτωμάτων που οφείλονται στη μάζα του. Η διατήρηση φυσιολογικής της λειτουργίας της υπολειπόμενης υπόφυσης, η πρόληψη των υποτροπών, η επανόρθωση της φυσιολογικής έκκρισης της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I, η ανακούφιση των συμπτωμάτων που οφείλονται απευθείας σε υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης και η πρόληψη της προοδευτικής παραμόρφωσης, της αύξησης των οστών, της οστεοαρθρίτιδας, της μυοκαρδιοπάθειας, της υπέρτασης, της αντίστασης στην ινσουλίνη, του σακχαρώδους διαβήτη και των διαταραχών των λιπιδίων είναι ο τελικός θεραπευτικός στόχος.⁷ Οι θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες για τέτοιους φιλόδοξους σκοπούς συμπεριλαμβάνουν τη χειρουργική θεραπεία, την ακτινοβολία και τη φαρμακευτική καταστολή των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης με ανάλογα σωματοστατίνης ή αγωνιστές της ντοπαμίνης και/ή το λειτουργικό αποκλεισμό του υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης με ένα τροποποιημένο ανάλογο της αυξητικής ορμόνης.

Η διασφηνοειδική εκτομή του αδενώματος της υπόφυσης παραμένει βασική θεραπεία για τα νεοπλασμάτα που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη. Η έκβαση της χειρουργικής

θεραπείας είναι επιτυχής στα περισσότερα μικροαδενώματα και εγκεκλεισμένα μακροαδενώματα, αλλά παραμένει απογοητευτική στα μεγαλύτερα αδενώματα και αμελητέα στα διηθητικά.⁸ Η ακτινοβολία των αδενωμάτων της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη θα πρέπει να επιφυλάσσεται για ασθενείς στους οποίους η χειρουργική θεραπεία αντενδείκνυται ή ήταν ανεπιτυχής και η φαρμακευτική θεραπεία αποτυγχάνει να ελέγξει την επιμένουσα υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης από υπολειπόμενο νεόπλασμα. Η μεγαλύτερη πτώση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης παρατηρείται μέσα στα 2 πρώτα χρόνια και ακολουθείται από βαθμιαία πτώση κατόπιν για 10 χρόνια. Βαριές επιπλοκές όπως η οπτική νευρίτιδα και η απώλεια μνήμης είναι σπάνιες, αλλά υποφυσιακή ανεπάρκεια παρατηρείται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς μέσα σε 10 χρόνια. Η ακτινοχειρουργική θεραπεία με γ-knife έχει χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική θεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις με καλά αποτελέσματα. Για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της μεγαλακρίας χρησιμοποιούνται τα ανάλογα της ντοπαμίνης, τα ανάλογα της σωματοστατίνης και ένα ανάλογο της αυξητικής ορμόνης που αποκλείει τον υποδοχέα της αυξητικής και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τη σύνθεση του IGF-I και ονομάζεται pegvisomant.

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι οστεοαρθρικές εκδηλώσεις είναι χαρακτηριστικό της νόσου. Συμπτώματα ή σημεία που αναφέρονται σε διαταραχή των αρθρώσεων παρατηρούνται στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με μεγαλακρία κατά τη διάγνωση.⁹⁻¹¹ Ο χρόνος μεταξύ της εκτιμώμενης εισβολής της νόσου και της εμφάνισης νόσου των αρθρώσεων είναι περίπου 10 χρόνια, αλλά κυμαίνεται μεταξύ 0 και 27.5 χρόνια. Πρώιμα σημεία αρθρικής προσβολής έχουν παρατηρηθεί επίσης σε ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου. Η διάρκεια της μεγαλακρίας δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία και/ή τη βαρύτητα της αρθροπάθειας. Οι αρθρικές εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνουν αρθρική προσβολή και ενθεσσοπάθεια και είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και λειτουργικής αναπηρίας στους ασθενείς. Ο κριγμός στην κλινική εξέταση είναι το συνηθέστερο σημείο, ενώ ο πόνος είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα, συνήθως διαλείπων και επιδεινούμενος από τη δραστηριότητα.

Η μεγαλακρική αρθροπάθεια προσβάλλει τον αξονικό και περιφερικό σκελετό. Ο περιφερικός σκελετός προσβάλλεται σε ποσοστό μέχρι και 74% των ασθενών με μέτρια έως βαριά προσβολή στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Ο πόνος στον αυχένα ή την οσφύ είναι επίσης συνήθης, παρατηρούμενος σε περισσότερο από το ήμισυ των

ασθενών, αλλά διαταραχή μπορεί να ανιχνευθεί σε 20-25% των περιπτώσεων. Το γόνατο είναι η πιο συχνά προσβαλλόμενη περιφερική άρθρωση, ακολουθούμενη από τον ώμο, το ισχίο, τον τارسό, τον αγκώνα και τις αρθρώσεις των χεριών. Η δυσκαμψία των αρθρώσεων και το οίδημα είναι συχνά. Η μεγαλακρική αρθροπάθεια γενικά είναι μη φλεγμονώδης, αν και χαρακτηριστικά οστεοαρθρίτιδας συχνά εμφανίζονται σε αψότερα στάδια της νόσου.^{12,13} Μελέτη του αρθρικού υγρού έδειξε ότι τα εξιδρώματα είναι εκφυλιστικά χωρίς ενδείξεις φλεγμονής ή εναπόθεσης κρυστάλλων. Η παρουσία υπερβολικής κίνησης ή περιορισμού της κινητικότητας των αρθρώσεων εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Η παθογένεια της αρθροπάθειας είναι πολύπλοκη. Σε αυτή συμμετέχουν η υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης και IGF-I καθώς και δευτεροπαθείς εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Μελέτες σε καλλιέργειες χονδροκυττάρων έχουν δείξει ότι η αυξητική ορμόνη διεγείρει εκλεκτικά την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των προχονδροκυττάρων και επιτείνει την ευαισθητοποίησή τους στον IGF-I. Όπως άλλα κύτταρα, τα χονδροκύτταρα είναι ικανά να συνθέτουν και να απελευθερώνουν IGF-I τοπικά. Η αυξητική ορμόνη είναι ένας σημαντικός διεγερτικός παράγων για το mRNA του IGF-I και την έκφραση πεπτιδίων. Άλλες κυτταροκίνες, όπως ο TGF-β, ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών και η ινσουλίνη επίσης διεγείρουν την ανάπτυξη των χονδροκυττάρων. Ο IGF-I δεσμεύεται ειδικά σε χονδροκύτταρα, με μεγαλύτερη συγγένεια προς τα πολλαπλασιαζόμενα σε σχέση με τα κύτταρα σε ηρεμία. Ο IGF-I διεγείρει τη σύνθεση του DNA, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη σύνθεση πρωτεογλυκανών και γλυκοζαμινογλυκανών στα χονδροκύτταρα. Ο IGF-I είναι επίσης ένας ρυθμιστής της σύνθεσης του κολλαγόνου. Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I στον οστικό μεταβολισμό είναι παράλληλος με την επίδρασή τους στον αρθρικό χόνδρο. Η διέγερση της σύνθεσης του DNA και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων από την αυξητική ορμόνη εξαρτάται από το βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων. Η αυξητική ορμόνη επίσης διεγείρει την παραγωγή αλκαλικής φωσφατάσης και κολλαγόνου. Η αυξητική ορμόνη επιδρά επίσης στους οστεοβλάστες μέσω παρακρινικής παραγωγής του IGF-I αλλά και μέσω κυκλοφορούντων επιπέδων του αυξητικού αυτού παράγοντα. Η δράση του IGF-I στο οστόν εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ IGF-I, των υποδοχέων του IGF-I και των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τον IGF-I, IGFBP. Φαίνεται λοιπόν ότι ο IGF-I μπορεί να εναρμονίζει πολλαπλούς τροφικούς παράγοντες ελέγχοντας με τον τρόπο αυτό τον οστικό μεταβολισμό.

Με βάση τα πειραματικά δεδομένα μπορεί να διατυπωθεί μια θεωρία σε σχέση με την παθοφυσιολογία της μεγαλακρικής αρθροπάθειας. Στο αρχικό στάδιο, η υπερέκκριση αυξητικής διεγείρει την τοπική παραγωγή IGF-I στο χόνδρο, ο οποίος μαζί με τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα IGF-I καταλήγει σε πολλαπλασιασμό και υπερλειτουργία των αρθρικών χονδροκυττάρων και αυξημένη σύνθεση θεμέλιας ουσίας. Ο χόνδρος παχύνεται, οδηγώντας σε αύξηση του μεσαρθρίου διαστήματος, διαταραχή της γεωμετρίας της άρθρωσης και υπερκινητικότητα των αρθρώσεων. Ακτινολογικά, παρατηρείται διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος και υπερτροφία των περιαρθρικών μαλακών ιστών. Η αυξητική ορμόνη διεγείρει επίσης τη λειτουργία των κυττάρων του συνδετικού ιστού, καταλήγοντας σε αύξηση των περιαρθρικών δομών. Η υπερτροφία του αρθρικού υμένα επιδεινώνει περαιτέρω την παθολογική μηχανική υπερφόρτωση της άρθρωσης. Στο στάδιο αυτό η αρθροπάθεια μπορεί να αναστραφεί με τον έλεγχο της υπερέκκρισης της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I. Εκ παραλλήλου με την πρόοδο της νόσου, εμφανίζονται σχισμές στην επιφάνεια του χόνδρου που βαθμιαία μεγεθύνονται, ενώ ο αναγεννούμενος ινοχόνδρινος ιστός πολλαπλασιάζεται δυσανάλογα, περισσότερο σε σύγκριση με την οστεοαρθρίτιδα, πιθανώς λόγω υπερδιέγερσης από την αυξητική ορμόνη. Ο ινοχόνδρινος ιστός συχνά επασβεστώνεται και καταλήγει σε σχηματισμό οστεοφύτων. Σε προχωρημένες περιπτώσεις, οι σχισμές μπορεί να επεκτείνονται στο υποχόνδριο οστόν, να διευρύνονται και τελικά να καταλήγουν σε εξέλκωση του αρθρικού χόνδρου. Το υποκείμενο οστόν δείχνει επιταχυνόμενη ανακύκλωση και σχηματισμό υποχονδρίων κύστεων. Τελικά, ο αρθρικός χόνδρος λεπτύνεται με στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, μια διεργασία που έχει πολλά κοινά σημεία με την οστεοαρθρίτιδα. Στο στάδιο αυτό, η μεγαλακρική αρθροπάθεια δεν είναι δυνατόν να βελτιωθεί από την καταστολή της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I.

ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η αρθροπάθεια είναι το πιο συχνό σύμπτωμα για το οποίο παραπονούνται οι ασθενείς με μεγαλακρία κατά τη διάγνωση της νόσου. Η αρθροπάθεια είναι επίσης η πιο συχνή και σοβαρή αιτία νοσηρότητας και ανικανότητας στους ασθενείς αυτούς. Ακτινολογικές ενδείξεις διεύρυνσης του μεσαρθρίου διαστήματος παρατηρούνται νωρίς, ενώ η από μακρού υπάρχουσα νόσος χαρακτηρίζεται από στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, οστεοφύτωση και άλλα χαρακτηριστικά οστεοαρθρίτιδας.^{14,15} Οι ακτινολογικές μεταβολές στις περιφερικές αρθρώσεις είναι τυπικά πολύ εκτεταμένες. Ωστόσο, οι ακτινολογικές αλλοιώσεις και οι κλινικές εκδηλώσεις της αρθροπάθειας δεν συσχε-

τίζονται, εκτός εάν οι αρθρώσεις είναι βαριά προσβεβλημένες, όπως σε μακροχρόνια νόσο. Στις αρθρώσεις των χειρών παρατηρούνται διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος, θυσσάνωση των τελικών φαλάγγων (tufting), σχηματισμός οστεοφύτων ιδιαίτερα στις βάσεις των τελικών φαλάγγων, ενθεσοπάθεια και επασβέστωση της αρθρικής κάψας. Ο σχηματισμός αρθρικών κύστεων είναι λιγότερο συνήθης. Μεταβολές στις ακτινογραφίες των γονάτων και του ισχίου παρατηρούνται σε περισσότερο από 50% των ασθενών. Στα γόνατα παρατηρείται διεύρυνση των μεσαρθρίων διαστημάτων, οστεοφύτωση, ενθεσοπάθεια, επασβέστωση της κάψας και σε μερικές περιπτώσεις χονδρασβέστωση. Σε βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν εξίδρωμα, στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και γωνιώδης παραμόρφωση. Η διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος, ο σχηματισμός των οστεοφύτων και η ενθεσοπάθεια είναι ιδιαίτερα συνήθεις στο ισχίο και τον ώμο. Βαριές εκφυλιστικές αλλοιώσεις του ισχίου είναι λιγότερο συχνές και συνήθως είναι ετερόπλευρες. Στη σπονδυλική στήλη παρατηρούνται αξιοσημείωτες αλλοιώσεις όπως διεύρυνση των μεσοσπονδυλίων διαστημάτων, μεγέθυνση των σπονδύλων και σχηματισμός οστεοφύτων. Η ιερά και η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης προσβάλλονται συχνά, ενώ συμπτώματα παρατηρούνται και στην αυχενική και σπάνια στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ο θωρακικός κλωβός τροποποιείται επίσης από την υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης και IGF-I. Η οστεοποίηση της πρόσθιας επιφάνειας των σπονδυλικών σωμάτων είναι σχετικά συχνή. Σε βαρύτερες περιπτώσεις η διεργασία της οστεοποίησης μπορεί να οδηγήσει σε γεφύρωση του μεσοσπονδυλίου διαστήματος με εικόνα που μοιάζει με την ιδιοπαθή διάχυτη σκελετική υπερόστωση (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis-DISH).¹⁶ Η ιδιοπαθής διάχυτη σκελετική υπερόστωση έχει περιγραφεί σε μεταβολικές διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερινσουλιναμία και η υπερουριχαιμία και σπάνια η μεγαλακρία. Στη μεγαλακρία παρατηρείται επίσης προγναθισμός που συνοδεύεται συνήθως από τη διεύρυνση των μεσοδοντίων διαστημάτων. Οι μεταβολές αυτές καταλήγουν συχνά σε ατελή σύγκλειση των οδόντων και μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο της κροταφογναθικής άρθρωσης σε ποσοστό μέχρι και 33% των ασθενών.

Λιγότερο συχνές ρευματικές εκδηλώσεις είναι το φαινόμενο Raynaud που παρατηρείται σε 24% των περιπτώσεων και η ρευματική πολυμυαλγία που έχει παρατηρηθεί σε 4% των ασθενών.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΡΠΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα είναι μια συχνή κατάσταση στη μεγαλακρία, με επιπολασμό από 20-52%.⁴⁻¹⁰

Μελέτες νευρικής αγωγιμότητας έχουν δείξει υποκλινικές διαταραχές στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών. Η κυρίαρχη παθολογοανατομική βλάβη στη μεγαλακρία φαίνεται ότι είναι οίδημα του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα μάλλον, παρά εξωτερική συμπίεση από αυξημένο όγκο του περιεχομένου του καρπιαίου σωλήνα.¹⁷ Τα κλινικά συμπτώματα της νευροπάθειας του μέσου νεύρου προέρχονται από αυξημένο μέγεθος του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα, συμβατό με οίδημα των νευρικών δομών. Η χρόνια ελάττωση της νευρικής αγωγιμότητας υποδηλώνει ότι το οίδημα μπορεί να βλάψει τα έλυτρα μυελίνης. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I ή της διάρκειας της μεγαλακρίας και της παρουσίας συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα. Πρέπει, ωστόσο, να παρατηρηθεί ότι το οίδημα του μέσου νεύρου ελαττώνεται μετά την ελάττωση της υπερέκκρισης της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I, υποδηλώνοντας ότι ο έλεγχος του επιπέδου των ορμονών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την υποστρόφη των νευρικών διαταραχών.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ

Η μεγαλακρία προκαλεί αύξηση του σχηματισμού και της απορρόφησης του οστού, αλλά τα δεδομένα όσον αφορά στην οστική μάζα είναι αντιφατικά.¹⁸ Δεδομένα σχετικά με το φλοιώδες οστόν δείχνουν φυσιολογική ή και αυξημένη οστική πυκνότητα, ανεξάρτητα από την κατάσταση των γονάδων. Από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι η υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης και IGF-I προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας του φλοιώδους οστού, ανεξάρτητα από τη λειτουργία των γονάδων, ενώ ο υπογοναδισμός φαίνεται ότι αναστρέφει την αναβολική επίδραση της αυξητικής ορμόνης στο σπογγώδες οστόν.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ IGF-I ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η πιθανή υποστρόφη της μεγαλακρικής αρθροπάθειας από τον έλεγχο της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I παραμένει ένα ερώτημα. Οι εκτεταμένες δομικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στις αρθρώσεις και η περιορισμένη διορθωτική ικανότητα των χονδροκυττάρων φαίνεται να μην επιτρέπει τη σημαντική βελτίωση της μεγαλακρικής αρθροπάθειας. Ωστόσο, η χειρουργική θεραπεία ή η θεραπεία με τα ανάλογα της σωματοστατίνης συσχετίζεται με βελτιωμένα συμπτώματα και σημεία της μεγαλακρικής αρθροπάθειας. Ήπια ως μέτρια βελτίωση στον πόνο, τον κριγμό και το εύρος κίνησης έχει αναφερθεί στην πλειονότητα των ασθενών που αντιμετωπίζονται με οκτρεοτίδιο. Φαίνεται πιθανό ότι μερικές από τις ηπιότερες πρώιμες μεταβολές της μεγαλακρικής αρθροπάθειας όπως η πά-

χυνση του χόνδρου και η διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος μπορεί να υφίσταται με την πρώιμη επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση. Αρκετές αναφορές δείχνουν ότι συμπτωματική και λειτουργική βελτίωση μπορεί να παρατηρηθεί, αν και η αρθροπάθεια αυτή καθεαυτή είναι μη αναστρέψιμη. Το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα βελτιώνεται σημαντικά στους περισσότερους ασθενείς μετά τον έλεγχο της υπερέκκρισης της αυξητικής ορμόνης και της IGF-I. Όταν, όλα τα ευρήματα της μεγαλακρικής αρθροπάθειας συνυπολογιστούν, τότε φαίνεται ότι μερικές πρώιμες αλλοιώσεις, όπως η πάχυνση των αρθρώσεων, μπορεί να αναστραφούν αν επιτευχθεί καταστολή της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I, ενώ οι απώτερες σκελετικές επιπλοκές όπως η οστεοαρθρίτιδα και οι οστικές παραμορφώσεις, θα πρέπει να θεωρούνται οριστικά χαρακτηριστικά της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η μεγαλακρική αρθροπάθεια είναι αναμφισβήτητη η πιο σημαντική αιτία νοσηρότητας και λειτουργικής αναπηρίας στη μεγαλακρία. Οι οστικές αλλοιώσεις είναι έντονα χαρακτηριστικές της νόσου. Προσβάλλουν θεωρητικά όλα τα οστά και ειδικότερα τον αξονικό και περιφερικό σκελετό. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις στις διάφορες αρθρώσεις είναι συνήθεστερες από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την προσβολή τους. Κατά την πορεία της νόσου παρατηρείται εξέλιξη της μεγαλακρικής αρθροπάθειας. Σε αρχικά στάδια, η υπερτροφία του χόνδρου υπερισχύει. Κατόπιν αρχίζουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις μέχρι να εμφανισθούν χαρακτηριστικά οστεοαρθρίτιδας. Η αρθροπάθεια μπορεί να αναστραφεί στο στάδιο αυτό, αλλά όχι αν η νόσος αφεθεί χωρίς αντιμετώπιση. Υπάρχουν σήμερα ενδείξεις ότι η μεγαλακρία διαγιγνώσκεται ενωρίτερα από ότι σε προηγούμενες εποχές. Η πρώιμη ανίχνευση προλαμβάνει τις μη αναστρέψιμες επιπλοκές της νόσου, όπως η αρθροπάθεια. Φαίνεται ότι σε πρώιμο στάδιο η μεγαλακρική αρθροπάθεια μπορεί να αναστραφεί.

ABSTRACT

Acromegaly. Musculoskeletal manifestations

I. Kostoglou-Athanassiou¹, P. Athanassiou²,
L. Koutsogeorgopoulou², Ph. Kaldrymidis³

¹Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens

²Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens,

³Department of Endocrinology, Metaxa Hospital, Pireaus, Greece

Acromegaly is a rare disease due to the hypersecretion of growth hormone from a pituitary adenoma. It is characterized by progressive body deformity and systematic manifestations. The increased mortality in acromegaly is mainly due to cardiovascular and respiratory impairment. Transphenoidal adenomectomy remains a milestone treatment, while radiotherapy and medical treatment are also used. Osteoarticular manifestations feature the disease, articular involvement and enthesopathy both being observed. Acromegalic arthropathy affects the axial and peripheral skeleton and is generally non-inflammatory, although features of osteoarthritis may be observed in later stages of the disease. The pathogenesis of acromegalic arthropathy is complex, involving growth hormone and IGF-I excess and secondary degenerative changes. Carpal tunnel syndrome is common in acromegaly, its underlying predominant pathology seems to be increased edema of the median nerve in the carpal tunnel and it regresses after reduction of growth hormone hypersecretion. Growth hormone and IGF-I hypersecretion induce increased cortical bone density, whereas hypogonadism seems to counteract the anabolic effect of growth hormone on the trabecular bone. Some of the early alterations of acromegalic arthropathy can be reversed by controlling acromegaly, while later bone complications, such as osteoarthritis and bone deformities, are definitive features of the disease.

Key words: acromegaly, pituitary adenoma, growth hormone, acromegalic arthropathy, carpal tunnel syndrome

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990, 322: 966-977
2. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW. Clinical and medical diagnosis of acromegaly. *Metabolism* 1995, 44(Suppl 1): 15-17
3. Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, Garcia-Robles R. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 1047-1053
4. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987, 26: 481-512
5. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41: 95-102
6. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 2929-2934
7. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. Lancet 1998, 352: 1455-1461
 8. Clayton RN, Stewart PM, Shalet SM, Wass JA. Pituitary surgery for acromegaly. Should be done by specialists. BMJ 1999, 319: 588-589
 9. Kellgren JH, Ball J, Tutton GK. The articular and other limb changes in acromegaly. Q J Med 1952, 21: 405-423
 10. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gordon P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 1988, 28: 515-524
 11. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy: characteristics and response to therapy. Arthritis Rheum 1988, 31: 1022-1027
 12. Detenbeck L, Tressler H, O'Duffy J, Randall RV. Peripheral joint manifestations of acromegaly. Clin Orthoped 1973, 91: 119-127
 13. Holt P. Locomotor abnormalities in acromegaly. Clin Rheum Dis 1981, 7: 689-709
 14. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992, 21: 615-631
 15. Barkan A. Acromegalic arthropathy and sleep apnea. J Endocrinol 1997, 155: S41-S44
 16. Littlejohn GO, Hall S, Brand CA, Davidson A. New bone formation in acromegaly: pathogenetic implications for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Clin Exp Rheumatol 1986, 4: 99-104
 17. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznek RH. The pathology of median neuropathy in acromegaly. Ann Intern Med 2000, 133: 197-201
 18. Chiodini I, Trischitta V, Carnevale V, Liuzzi A, Scillitani A. Bone mineral density in acromegaly: does growth hormone excess protect against osteoporosis? J Endocrinol Invest 2001, 24: 288-291

