

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Akromegali ve Gebelik

Acromegaly and Pregnancy

Mehmet Kulhan, Yrd.Doç.Dr., Nur Gözde Kulhan, Op. Dr., Ümit Naykı, Yrd.Doç.Dr., Cenk Naykı, Yrd.Doç.Dr., Paşa Uluğ, Doç.Dr.
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Erzincan

Kabul tarihi/Accepted: 23.08.2016

İletişim/Correspondence:

Mehmet KULHAN, Yavuz Selim Mah. 182.Sok.
No: 7 D:6 Erzincan/TURKEY

E-posta: mehmet_kulhan@yahoo.com

Olgu, Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği'nin Perinatal Medicine 23-25 Nisan 2015 tarihli İstanbul kongresinde Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Akromegali, büyüme hormonunu aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyreder. Gonadotropik aks genelde bozuktur ve tedavi edilmeyen kadınlarda gebelik elde etmek zordur. Bu nedenle gebelik ve akromegali nadir bir birlikteliktir ve literatürde oldukça az olgu bildirilmiştir. Dahası, akromegalisi olan gebe kadınlar diabetes mellitus ve kalp damar hastalık prevalansının yüksek olması nedeni ile yüksek riskli gebeliklerdir. Aşağıda transsfenoidal cerrahi ve takiben medikal tedavi sonrası spontan gebelik oluşan bir akromegali olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Akromegali, Büyüme Hormonu, Gebelik.

Abstract

In acromegaly, the metabolic effects caused by oversecretion of growth hormone and direct mass effect caused by adenoma of the hypophysis lead to increase in morbidity and mortality. Gonotrophic axis is usually defective and pregnancy hardly occurs in nontreated acromegalic women. Thus, pregnancy with acromegaly is uncommon and there are limited reports in literature. Moreover, pregnant women with acromegaly are accepted as high risk pregnancies because of the increased prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular diseases. We present a case of acromegalic patient who had spontaneous pregnancy after transsphenoidal surgery followed by medical treatment.

Keywords: Acromegaly, Growth Hormone, Pregnancy.

Giriş

Akromegali ilk defa 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından tanımlanmıştır. Bu nedenle Marie hastalığı olarak da bilinir. Eski Yunancada "akros" ekstremite, "megale" büyük anlamına gelmektedir (Babu, Kashyap & Shetty, 2011; Thoma, 1950). Akromegali, çoğunlukla, epifiz plaklarının kapanmasından sonra hipofiz adenomu nedeniyle aşırı büyüme hormonu salgılanması ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. (Kleinberg, Kupersmith & Rosenberg, 1994). Yıllık insidansı 3-5/1000 arasındadır (Tonyukuk, 2007). Akromegalide, aşırı büyüme hormon salgılanmasının oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomuna bağlı direkt kitle etkisi nedeniyle artmış mortalite ve morbidite söz konusudur. Gonadotropik aksın bozuk olmasına bağlı olarak tedavi edilmeyen akromegalik kadınlarda gebelik nadir görülür. Diğer yandan, akromegalisi olan gebelerde diabetes mellitus ve kardiovasküler hastalıkların prevalansının yüksek olması nedeniyle bu hastalar yüksek riskli gebe olarak değerlendirilirler. Literatürde akromegalide gebelik ile ilgili kısıtlı bilgiler mevcuttur. Aşağıda sözel olarak bilgilendirilip, yazılı onamı alınmış, transsfenoidal cerrahi ve takiben medikal tedavi sonrası spontan gebelik oluşan bir akromegali olgusu sunulmuştur.

Olgu sunumu

Otuz üç yaşında G4P2Y2A1 6 hafta 2 günlük gebeliği bulunan hasta kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 2 yıldır akromegali nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Hastanın

hikayesinde 8 yıl önce hiperprolaktinemi ve hipofiz adenomu (11x12 mm) nedeniyle 6 ay kabergolin tedavisi aldığı ve sonrasında 2 tane sağlıklı canlı doğum yaptığı öğrenildi. Yaklaşık 2 yıl önce adet düzensizliği, galaktore, hirsutizm ve görme bozukluğu şikayetleri nedeni ile yapılan fizik muayenesinde el ve ayaklarda büyüme ve yüzde kabalaşma olduğu tespit edilmiş olup hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucu hipofiz bezinde yaklaşık 25x25 mm'lik adenom tespit edilmesi ve kan tetkiklerinde büyüme hormonu(GH): 2.6 ng/mL (0-10ng/ml) ve İnsulin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1): 1392 (84-376 ngr/ml) olarak saptanması üzerine akromegali tanısı konulmuştur. Aynı yıl hipofiz makroadenomu nedeniyle transsfenoidal adenektomi uygulanmıştır. Postoperatif 4. ayın sonunda mevcut şikayetlerinin tekrarlaması üzerine hastaya tekrar hipofiz MRG çekilmiş ve 17x11 mm'lik tümör tespit edilmiştir. Bunun üzerine günlük lanreotid ve haftada 2 kez kabergolin tedavisine başlanılmıştır. Hastada tedavinin birinci ayında gebelik oluşmuş ancak mevcut durumu nedeniyle hasta gebeliği kendi isteği ile sonlandırmıştır. Medikal tedaviye 6 ay daha devam edilmiştir. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin normalleşmesi üzerine medikal tedavisi kesilmiştir. Bundan yaklaşık iki ay sonra tekrar gebe kalan hasta gebelik takipleri için hastanemize başvurmuştur. Hastada, gebelik öncesi yüksek olan IGF-1'in (500-600 ng/mL) ilk trimesterde tedrici olarak azaldığı ve 300 ng/mL seviyesinde plato çizdiği gözlenmiştir. İkinci gebelik haftasında ense kalınlığı ölçümü 0,9 mm

ve burun kemiği mevcuttu. Üçlü tarama testi sonucu düşük riskli olarak rapor edildi. Yirminci gebelik haftasında yapılan ayrıntılı ultrasonografik incelemede herhangi bir anomaliye rastlanmadı. Yirmi sekizinci gebelik haftasında yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi (75 gr OGTT) normal idi. Hasta rutin olarak 36. gebelik haftasına kadar aylık, sonrasında haftalık olarak takip edildi. Her visitte kan basıncı, kilo alımı, ödem varlığı, görme alanı muayenesi, fetal biyometri ve amniyon sıvı indeksi değerlendirildi. Hastaya ilk 3 ay folik asit ve sonrasında doğuma kadar demir takviyesi yapıldı. Gebelik boyunca hastada klinik olarak şikayet olmadı ve fetüsün antenatal değerlendirmelerinde herhangi bir patoloji izlenmedi. Hasta gebeliğin 39. haftasında daha önceki doğumlarının sezaryen olması nedeniyle sezaryenle 3600 gram canlı erkek bebek birinci dakika apgarı 8 ile doğurtuldu. Postoperatif dönemde anne ve yenidoğanda herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tartışma

Akromegali hastalarında gebelik nadir görülen bir klinik durumdur ve literatürde oldukça az sayıda olgu bildirilmiştir. (Attanasio & Barausse Cozzi, 2006; Caron vd., 2010; Cheng vd., 2012; Bronstein, de Castro Musolino & Salgado, 2002; Christina, Leandro, Leonardo & Monica, 2012). Akromegali hastaları gonodotropik aksın bozulmasına bağlı olarak genellikle amenoreik ve infertilirdir. Bu hastalardaki infertilite nedenleri: hiperprolaktinemi, hipopituitarizm ve azalmış gonodotropin rezervidir (Case, Frager, Kelch, Marshall & Sauder, 1984). Ayrıca fazla adrenal androjen üretimi de akromegali hastalarında infertiliteye katkıda bulunabilir (Herman-Bonert, Melmed & Seliverstov, 1998). Menstrüel düzensizlik akromegalinin en erken ve en sık bulgusudur (Bull & Davidoff, 1940). Hipopituitarizm ve azalmış gonodotropin seviyeleri genişleyen tümör basısı nedeni ile oluşabilir. Bozulmuş hipofiz fonksiyonları erken gebelik kayıplarına neden olabilir (Herman-Bonert vd., 1998). Bizim olgumuzda da önceki gebeliğinde 6. haftada düşük tehdidi öyküsü mevcuttu ki; hastamız medikal tedavi altında olduğu için gebeliğini kendi isteği ile sonlandırmıştır. Olgumuzda olduğu gibi akromegalili hastaların yaklaşık % 30-40'ında hiperprolaktinemi mevcuttur (Molitch, 1985) ve bu durum Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) pulsatesinin bozulmasına dolayısıyla da hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın disfonksiyonuna neden olmaktadır. (Sauder vd., 1984; Troen & Winters, 1984) Hiperprolaktinemi tedavisi menstrüel siklusun ve fertilitenin hızla düzelmesini sağlamaktadır. (Demura, Demura, Ono, Oouchi & Schizume, 1982) GH ve İGF-1 aynı zamanda ovaryan fonksiyonlarda regüle etmektedir; GH overlerin gonodotropinlere duyarlılığını artırır. (Advis, Ojeda & White, 1981) GH aynı zamanda ovaryan follikülde lokal İGF-1 üretimini artırır. (Hammond & Hsu, 1987) GH'nun overleri doğrudan mı etkilediği yoksa bu etkisini İGF-1 aracılığı ile mi yaptığı henüz netlik kazanmamıştır. Muhtemelen östrojenin büyümeyi destekleyici etkisiyle gebeliğin kendisi normal hipofiz bezinde fizyolojik bir büyümeye yol açar (Herman-Bonert vd., 1998); bu etki hipofizer makroadenom olan hastalarda daha belirgindir. Gebelikte laktotrop hücre hiperplazisine bağlı olarak hipofiz bezi %30-40 oranında büyür ve bu büyüme genellikle 1.trimesterde olur (Enrin & Goluboff, 1969). Bu durum hastalarda baş ağrısı, vizüel semptomlar ve görme alanında bozukluğa yol açar. Tümör boyutu 1.2 cm üzerinde olursa görme kaybı riski artmaktadır (Magyar & Marshall, 1978). Bildirilmiş olguların %17'sinde akromegali seyri kötüleşmiştir. (Herman-Bonert vd., 1998).

Bizim olgumuzda ise gebeliği sırasında medikal tedavi almamasına rağmen akromegaliye ait bulgularda artış izlenmemiştir. Normal gebeler ve akromegalili gebeler birbirlerinden oldukça farklı GH fizyolojisine sahiptirler. Normal gebelerde 1.trimesterde hipofizer GH maternal serumda ölçülebilen tek GH çeşididir. Birinci trimesterden sonra plasental GH dolaşımdaki GH'nun büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Plasental GH İGF-1 yapımını stimüle eder; artan İGF-1 düzeyi ise maternal hipofizer GH salınımını inhibe eder. Maternal hipofizer GH salınımı pulsatil olmasına karşılık plasental GH salınımı pulsatil değildir. Buna karşın akromegalili hastaların hipofizer GH salınımları gebelikleri sırasında düzenli değildir. Becker vd., akromegalili hastalarda TRH'in Hipofizer GH düzeylerinde paradoksal bir artış yaptığını göstermişlerdir. (Beckers, Foidart, Franken, Hennen & Stevenaert, 1990) Plasental GH, GH salınımını arttıran maddelere karşı dirençlidir. Hipofizer GH plasentayı geçemez; akromegalili gebelerde fetüs üzerinde ve gelişiminde direkt bir etkisi yoktur. Gebelik insüline rezistan bir durumdur. GH bu rezistansı arttırarak bozulmuş glukoz toleransına neden olabilir (Herman-Bonert vd., 1998; Schöfl vd., 2015; Colao, Di Somma, Grasso & Lombardi, 2012). Aynı zamanda akromegalili hastalarda hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları da sık görülür. Hastaların %25-35'inde hipertansiyon mevcuttur ve gestasyonel hipertansiyon olasılığı artmıştır. Akromegalili hastalardaki en önemli ölüm nedeni konjestif kalp yetmezliğidir (Lombardi vd., 2012). Bizim olgumuzun kan şekeri takipleri ve 75 gr OGTT testleri normal idi, rutin kontrollerinde kan basıncı yüksekliği saptanmadı ve bunlara yönelik herhangi bir tedavi almadı. Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir. Retrospektif çalışmalarda ise kolon kanseri görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. (Bukowczan, Gunn, James, Jones & LoisPerros, 2014; Yamamoto vd., 2014). Hastamızda gebeliğinden önce yapılan kolonoskopi sonucunda kolon polipi tespit edilmiş ve eksize edilmiştir; patolojisi benign olarak rapor edilmiştir. Tüm bu faktörler fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Literatürde bildirilmiş olguların azlığı nedeni ile henüz akromegalili gebeler için optimum bir takip yönetimi bilinmemektedir. Bu nedenle hastalar yukarıda sayılan komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidirler. Gebelikte akromegali tedavisi seçenekleri konservatif, medikal veya cerrahi olarak sınıflandırılabilir. Medikal tedavide somatostatin analogları oktreotid ve lanreotid, GH antagonisti pegvisomant kullanılabilir fakat bu ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili çok az sayıda veri vardır ve dahası GH baskılayıcı tedavinin gebelik sırasında kullanılıp kullanılmayacağı hala tartışmalıdır. Bromokriptin prolaktinomadan etkilenen gebelerde güvenle kullanılabilir (Braun, Krupp & Turkalj, 1982). Somatostatin analoglarının gebelikte kullanımı ile ilgili veriler çok az olmakla birlikte son yıllarda akromegalili gebelerin tıbbi tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Somatostatin analogları hakkındaki teorik endişe çok yönlüdür; bu ilaçların plasental bariyeri geçtiği ortaya konulmuştur (Caron, Gerbeau & Pradayrol, 1995). Somatostatin reseptörleri fetal yaşam sırasında oluşmaya başlar ve etki mekanizmaları büyüme faktörlerinin baskılanmasını şeklindedir, bunun fetüs gelişimindeki rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Viollet vd., 1997). Bununla birlikte yenidoğanlarda somatostatin reseptörleri fonksiyonel değildir (Boulanger vd., 2004) ve okteriotid farmakolojik dozlarda plasental reseptörlere bağlanmazlar (Caron vd., 1997). Literatürde somatostatin analogları ile

tedavi edilen bütün akromegalili gebelerin doğum sonrası yenidoğanlarında herhangi bir malformasyon saptanmamış ve postnatal gelişimlerinde normal seyretmiştir. (Allolio, Arlt, Capeller, Fassnacht & Steck, 2001). Medikal tedavi ile yanıt alınamayan ve tümör büyümesi semptomatik hastalarda cerrahi tedaviye başvurulabilir. Bizim hastamızda herhangi bir alevlenme tespit edilmediği için konservatif tedaviye devam edilmiştir. Doğum sonrası emme dinamiklerinin hipofizde büyümeye yol açması; emzirmeyi teorik olarak bir sorun haline getirirse de literatürde emzirmeye bağlı komplikasyon bildirilmemiştir. Bu nedenle hastamız doğum sonrası emzirmeye devam etmiş ve herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir.

Sonuç

Akromegali tanısı alan hastalarda, diyabet, hipertansiyon, kardiopulmoner hastalıklar, uyku apnesi, kolon kanseri gibi sistemik rahatsızlıklar sık görülmektedir ve bu gebelikler komplikasyonlara oldukça açıktır. Bu sebeple akromegalisi olan gebeler çok nadir olmakla birlikte riskli gebelerdir ve yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Hastalığın başlangıcı ve tanısı arasındaki süre yılları alır. Dolayısıyla akromegaliden şüphelenilen durumlarda OGTT sırasında GH ve IGF-1 seviyelerinin ölçümü erken teşhis için önemlidir. Bu yazıda, gebeliği boyunca konservatif olarak takip edilen ve gebeliğinde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen bir olgu sunulmuştur.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Advis, J.P., White, S.S. & Ojeda, S.R. (1981). Activation of growth hormone short loop negative feedback delays puberty in the female rat. *Endocrinology*. 108(4),1343-1352.
- Beckers, A., Stevenaert, A., Foidart, J.M., Hennen, G. & Frankenne, F. (1990). Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 71,725-731.
- Boulanger, C., Vezzosi, D., Bennet, A., Lorenzini, F., Fauvel, J. & Caron, P. (2004). Normal pregnancy in a woman with nesidioblastosis treated with somatostatin analog octreotide. *J Endocrinol Invest*. 27(5),465-470.
- Bronstein, M.D., Salgado, L.R. & de Castro Musolino, N.R. (2002) Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 5(2),99-107.
- Caron, P., Broussaud, S., Bertherat, J., Borson-Chazot, F., Brue, T., Cortet-Rudelli, C. & Chanson, P. (2010). Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(10),4680-4687.
- Caron, P., Buscail, L., Beckers, A., Esteve, J.P., Igout, A., Hennen, G. & Susini, C. (1997). Expression of somatostatin receptor SST4 in human placenta and absence of octreotide effect on human placental growth hormone concentration during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol*. 82(11), 3771-3776.
- Caron, P., Gerbeau, C. & Pradayrol, L. (1995). Maternal-fetal transfer of octreotide. *N Eng J Med* 333(9),601-602.
- Cheng, S., Grasso, L., Martinez-Orozco, J.A., Al-Agha R., Pivonello, R., Colao, A., et al. (2012). Pregnancy in acromegaly: Experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76(2),264-271.
- Cozzi, R., Attanasio, R. & Barausse, M. (2006). Pregnancy in acromegaly: A one-center experience. *Eur J Endocrinol*. 155(2),279-284.
- Davidoff, L.M. & Bull, N.Y. (1940) Hyperpituitarism and hypopituitarism. *Acad Med* 16(4), 227.
- Demura, R., Ono, M., Demura, H., Schizume, D.K. & Oouchi, H. (1982). Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 β -estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 54(6), 1246-1250.
- Fassnacht, M., Capeller, B., Arlt, W., Steck, T. & Allolio, B. (2001). Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol* 55(3), 411-415.
- Goluboff, L.G. & Enrin, C. (1969). Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 29(12), 1533-1538.
- Herman-Bonert, V., Seliverstov, M. & Melmed, S. (1998). Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 83(3), 727-731.
- Hsu, C.J. & Hammond, J.M. (1987). Concomitant effects of growth hormone on secretion of insulin-like growth factor I and progesterone by cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology* 121(4), 1343-1348.
- Kashyap, R.R., Babu, G.S. & Shetty, S.R. (2011). Dental patient with acromegaly: a case report. *J Oral Sci* 53(1), 133-136.
- Kupersmith, M.J., Rosenberg, C. & Kleinberg, D. (1994). Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 121(7), 473-477.
- Leandro, K., Leonardo, V.N., Takiya, C. M. & Mônica, R.G. (2012). Growth of an aggressive tumor during pregnancy in an acromegalic patient. *Endocr J* 59(4), 313-319.
- Lois, K., Bukowczan, J., Perros, P., Jones, S., Gunn, M. & James, R.A. (2014) The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. Jul 23 [Epub ahead of print].
- Lombardi, G., Di Somma, C., Grasso, L.F., Savanelli, M.C., Colao, A. & Pivonello, R. (2012). The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 35(11), 1021-1029.
- Magyar, D.M. & Marshall, J.R. (1978). Pituitary tumors and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 132, 739-751.
- Molitch, M.E. (1985). Pregnancy and hyperprolactinemic women. *N Eng J Med*. 312(21), 1364-1370.
- Sauder, S.E., Frager, M., Case, G.D., Kelch, R.P. & Marshall, J.C. (1984). Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 59(5), 941-948.
- Schöfl, C., Grussendorf, M., Honegger, J., Tönjes, A., Thyroke-Gronostay, D., Mayr, B.M. & Schopohl, J. (2015) Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *Eur J Endocrinol*. 172(4), 351-356.
- Thoma, K.H. (1950). Oral pathology: a histo-logical rontgenological and clinical study of diseases of the teeth, jaws and mouth. 4th ed. St. Louis: Mosby,710-714.
- Tonyukuk Gedik, V. (2007). Acromegally: epidemiology, etiology and classification. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 3(37), 6-8.
- Turkalj, I., Braun, P. & Krupp, P. (1982). Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 247(11), 1589-1591.
- Viollat, C., Bodenant, C., Prunotto, C., Roosterman, D., Schaefer, J., Meyerhof, W., Epelbaum, J., Vaudry, H. & Leroux, P. (1997). Differential expression of multiple somatostatin receptors in the rat cerebellum during development. *J Neurochem*. 68(6), 2263-2272.
- Winters, J.J. & Troen, P. (1984). Altered pulsatile secretion of lutenizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 21(3), 257-163.
- Yamamoto, M., Fukuoka, H., Iguchi, G., Matsumoto, R., Takahashi, M., Nishizawa, H., Suda, K., Bando, H. & Takahashi, Y. (2014). The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*. Jun 20 [Epub ahead of print].