

BİR OLGU NEDENİYLE AKROMEĞALİ

Acromegaly: A Case Report

Hümeyra KOCAELLİ¹, Mustafa AYHAN¹

Makale Gönderilme Tarihi: 01/08/2012

Makale Kabul Tarihi: 25/10/2012

ÖZ

Akromegali, kemik ve yumuşak doku büyümeleri ile karakterize, yıllık insidansı bir milyonda üç olan nadir hastalıktır. Bu değişiklikler anterior hipofiz bezi adenomu nedeniyle büyüme hormonunun kronik hipersekresyonuna bağlı meydana gelir.

Akromegali tanısı alan hastalarda, transsfenoidal veya transfrontal cerrahi sonrası radyoterapi, diabet, hipertansiyon, kardiopulmoner hastalıklar, uyku apnesi, kolon kanseri gibi sistemik rahatsızlıklar ve kullandıkları ilaçlar dikkate alınmalıdır.

Akromegali sinsi gelişir, hastalığın başlangıcı ve tanısı arasındaki süre 6-10 yıla kadar uzayabilir. Bu süreçte ekstremitelerdeki büyüme, anlamsız baş ağrıları ve görme bozukluğu, gece terlemeleri, prognati inferior, ön dişlerde protrüzyon, diastemalar, dudaklarda kalınlaşma, burun ve dilde büyüme, kondil hiperplazisi, edante hastaların protezlerindeki uyum sorunları akromegaliyi düşündürdüğünde, endokrinolojik konsültasyonla İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I (*Insuline Like Growth Factor I*) seviyesi, *Oral Glikoz Tolerans Testi* sırasında Büyüme Hormonu (*Growth Hormone*) ölçümü ve magnetik rezonans görüntüleme ile doğrulama erken teşhis için hayatidir. Akromegali olgularında kardiovasküler, solunum hastalıkları ve malignansi nedeniyle mortalite oranı iki kat artar.

Anahtar kelimeler: *Akromegali, endokrinoloji ve diş hekimliği*

ABSTRACT

Acromegaly is a rare disease characterized by bony and soft tissue overgrowth with an incidence of 3 cases per million population per year. These changes occur secondary to chronic hypersecretion of growth hormones by the anterior pituitary gland adenoma.

In diagnosed acromegaly patients, radiotherapy after transsphenoidal or transfrontal surgery and systemical diseases such as diabetes, hypertension, cardiopulmonary diseases, sleep apnea, colon cancers and drugs should be considered.

Acromegaly develops insidiously, the time between onset and diagnose of the disease may take 6-10 years. In the meantime, when symptoms such as enlargement in extremities, unexplained headache, visual disturbances, night sweat, prognathi inferior, diastemas, thickened lips, enlarged nose and macroglossia, condylar hyperplasia and unfitting prosthesis in edantolous patients raise doubts to acromegaly, evaluation of *Insuline Like Growth Factor I* and *Growth Hormone* levels in *Oral Glucose Tolerance Test* confirmation through magnetic resonance imaging is critical for early diagnose. In acromegaly cases mortality rate according to cardiovascular and respiratory diseases and malignancy is doubled.

Keywords: *Acromegaly, endocrinology and dentistry*

¹İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

Giriş

Akromegali ilk defa 1886 yılında Fransız nörolog *Pierre Marie* tarafından tanımlanmıştır. Bu nedenle *Marie* hastalığı olarak da bilinir. Eski Yunancada “*akros*” ekstremiteler, “*megale*” büyük anlamına gelmektedir (1,2). Bu hastalık, epifiz plaklarının kapanmasından sonra hipofiz bezinden salgılanan büyüme hormonunun yapımında aşırı miktarda artış ile karakterizedir. Akromegali, kemik ve yumuşak dokuları etkileyen nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın yıllık insidansı milyonda 3-5 kişidir. Prevalans değeri ise milyonda 40-70 arasında seyrederek (2,3,4,5,6).

Hastalık, başlıca yüzde ve ekstremitelerde deformiteler yapmakla birlikte, diğer organları da etkileyerek sistemik belirtiler de gösterir. Büyüme hormonunun aşırı salgılanması %98 oranında hipofiz adenomundan kaynaklanmaktadır. Adenomların %60'ı Growth Hormone (GH) salgılatır. %25 oranında ise GH ve Prolaktin (PRL) salgılatan mikst adenom ve diğer Adrenokortikotropik hormon (ACTH), Tiroid stimulan hormone (TSH) ve GH salgılatan adenomlar, Mc Cune Albright sendromu, sella dışındaki ektopik hipofiz adenomu ve Carney kompleksi akromegali nedeni olabilir. Akromegali etyolojisinde hipofiz dışı nedenler % 2 oranında etkilidir. Growth-hormone-releasing hormone (GH-RH) artışı da diğer bir akromegali nedenidir (3,4,5,6,7,8). Akromegali genellikle dördüncü dekatta görülür ve cinsiyet, ırk ve coğrafya ayrımı göstermez. Hastalık yavaş geliştiği için tanısı ancak yıllar sonra koyulur. Ortalama diagnoz süresi hastalığın başlangıcında 6-10 yıl sonrasına rastlar. Genç hastalar daha agresif tümörlere sahiptir ve akromegali daha hızlı gelişir (2,3,9).

Bu sunumun amacı, ilgili olgunun sunumu yanında akromegali tanısı almış hastalarda sistemik sorunlar ve ilaç kullanımına dikkat

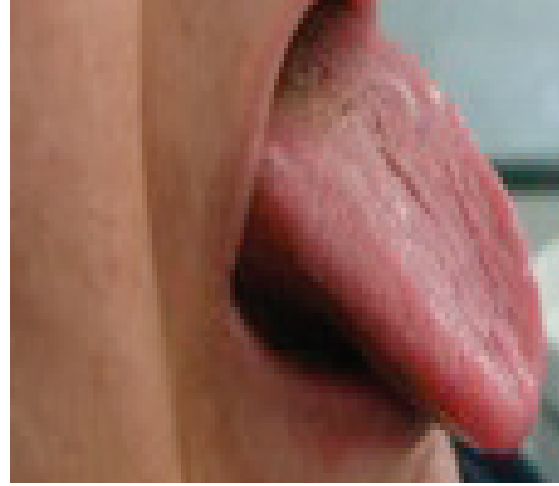
çekmek, henüz tanı almamış hastalarda ise diş hekiminin tanıdaki rolünü vurgulamaktır.

Olgu Sunumu

38 yaşında kadın hasta, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniğine sol mandibula ağırlıklı olmak üzere alt çenede ağrı ve diş etlerinde yaygın kanama şikayeti ile başvurmuştur. Hasta, ağrısının ilaç kullandığında kısmen geçtiğini belirtmiştir. Hastanın anamnezinden akromegaliye bağlı gelişen sekonder diabetes ve hipertansiyon hastası olduğu öğrenildi. İ.Ü. Endokrinoloji Bilim Dalı'nda akromegali tanısı almış takipli hastanın 1985, 1988 ve 1992 yıllarında hipofiz adenomu nedeni ile İ.Ü. Nöroşirurji Bilim Dalı'nda opere edildiği öğrenilmiştir. Hasta ikinci ameliyat sonrası 1.5 ay boyunca radyoterapi görmüştür.

Hastanın yapılan ekstraoral muayenesinde yüz hatlarında genel olarak irileşme, yüz derisinde belirgin esmerlik ve kalınlaşma, burunda, maksilla ve mandibulada genişleme (şekil 1), konuşmada pelteklik ve ellerde büyüme tespit edildi (şekil 2). İntraoral muayenede mandibula anterior dişlerde protrüzyon ve class III oklüzyon çenelerdeki büyümeye bağlı olarak kesici dişlerde diastemalar gözlemlendi (şekil 3). Ayrıca yumuşak dokulardaki büyümeye bağlı olarak hastanın dilinin normalden büyük olduğu görülmüştür (şekil 4). Radyolojik muayene sonucunda ise bilateral mandibular genişleme, mandibular plan açısında artma saptandı (şekil 5). Ağız açık ve kapalı alınan TME grafilerinde, sol eklem daha belirgin olmak üzere, her iki eklemde de kondiler hiperplazi görüldü (şekil 6). Hastadan alınan panoramik filmde maksiller sinüslerin, sefalometrik filmde ise frontal sinüsün normalden büyük olduğu izlendi (şekil 7). Hastanın panoramik fil-

minde 35 no'lu dişin mukoza retansiyonlu gömük kök halinde kaldığı, 46 no'lu dişte hipersementoz, 33,36,43,44,45 no'lu dişlerinde çürük tespit edildi. Akromegaliye bağlı sekonder diabet ve hipertansif olan hastanın kan şekeri 180 mg/dl altında ve tansiyonu 140-90 mmHg iken lokal anestezi altında vazokonstriktör (1/100,000 epinefrin) oranını 0,04 mg'ı geçmeyecek şekilde 35 no'lu dişin cerrahi çekimi yapıldı. Cerrahi işlemin ardından hasta çürükleri ve periodontal şikayetleri için ilgili bilim dallarına yönlendirildi. Helsinki Bildirgesi gereği hastadan gerekli onam alınmıştır.



şekil 4. Makroglossi.



şekil 1. Ekstraoral görünüm.



şekil 5. Radyografik görünüm (Sefalometrik ve panoramik grafi).



şekil 2. Ellerde büyüme.



şekil 3. İntrooral görünüm.

Tartışma

Akromegali olgularının %90'ında GH hipersekresyonunun sebebi *somatotropinoma* da denilen selim hipofiz adenomudur (10,11). Genel olarak büyüme hormonu seviyeleri hastalığın şiddeti ve adenomun boyutu ile orantılı olarak değişir (1,2,3,4,5). Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiğinde serum Insuline Like Growth Factor I (IGF-1) seviyesinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 seviyesinde yükselme yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilir. Biyokimyasal analizde Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında GH değerinin ölçülmesi akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı

kişide OGTT sırasında kan şekeri yükselir, GH 0.5 ng/ml'nin altına düşer. Akromegali hastalarında ise OGTT sonrası en düşük GH değeri 1 ng/ml'den daha yüksek tespit edilir. Akromegali hastalarının % 90'ında bu değer 10 ng/ml'nin üstüne çıkar (4,5,10). Olgumuzda ise bu değer 13 ng/ml'dir.

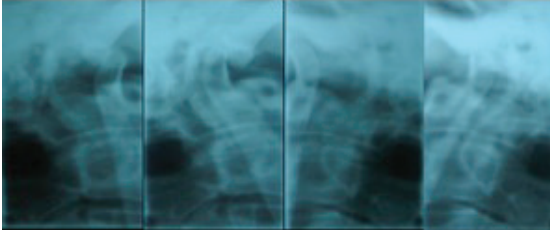
Kandaki GH seviyesinin yükselmesi sadece akromegali ve gigantizmde olmaz. GH hipersekresyonunun patofizyolojik koşulları konjenital ve kazanılmış sebeplerle ilişkili olabilir. IGF-I seviyesindeki yükseklik, klinik bulgular ve hastadan alınan MRI'da hipofiz adenomu gözlenmesi durumunda akromegali tanısı konulabilir (3,4,5,10,11). Hipofiz MRI'ında 1cm'den büyük adenomlar makro adenom olarak adlandırılır. Makro adenomlar genellikle 6-7 yıl sonra belirti verir. Tipik akrall genişleme gözlenir; el, ayak kemikleri dışında kraniofasial kemikler de etkilenmiştir. Hastalar ayakkabı veya şapkalarını güçlükte giyebildiklerinden, mevcut yüzük ve protezlerinin uymadığından yakınırlar (3,6,7,12).

Akromegali hastalarında baş ağrısı, görme güçlüğü, hipertansiyon, kardiyak rahatsızlıklar, hiperhidrozis, artrit ve periferik nöropati gözlenebilir. Bitemporal baş ağrıları şiddetli ve uzun süreli olabilir (1,5). Hastalık genellikle glikozüri ve poliüri ile beraberdir. Bağ dokusunun hipertrofinine bağlı olarak burun ve kulaklar genişler, deri ve dudak kalınlaşır, dilde büyüme gözlenir, kafa hegzagonal şekil alır. Bizim vakamızda da hastada dilde genişleme, dilin öne doğru itimi nedeni ile alt ön dişlerde ileri doğru açılma ve kretlerin büyümesi nedeniyle de maloklüzyon tespit edilmiştir (5,13). Frontal kemik protrüze olur ve sinüsler normalden çok daha büyük boyutlara ulaşabilir. Akromegali hastalarında yumuşak damak hipertrofinine bağlı olarak uyku apnesi %90 hastada gözlenir ayrıca apnenin şiddetinde

artış olur (4,14). Akromegali hastalarından alınan periapikal radyografilerde dişlerde hipersementoz gözlenebilir (1). Panoramik radyografilerde kondilde ve koronoid prosede ve maksiller sinüsde büyüme mevcuttur (2,15). Paranasal sinüslerin genişlemesi ve sekonder laringeal hipertrofi sonucunda hastalarda daha derin ve akromegali için tipik rezonanslı sesle karşılaşılır (1,3,4). Hastamızda da kalın ses tonu, mandibuler prognati ve nasal kemikte hipertrofi tespit edilmiştir. Lateral sefalometrik filmde ise; sella turcica'da genişleme, frontal sinüsde büyüme, mandibuler plan açısında artma, mandibuler ramus boyunda artma, ve class III oklüzyon gözlenir (1,2,5,16). Akromegali hastalarından alınan sefalometrik filmler normal sağlıklı hastalardan alınanlarla kıyaslandığında bütün nörokranium kemiklerinde ve maksilla hariç bütün orofasial kemiklerde genişleme tespit edilmiştir (5,6,16,17). En yüksek anomali mandibulada gözlenmiştir, ramusdaki uzama miktarı ise korpusdakinden fazladır. Literatürde akromegali hastalarında mandibuler kanalın genişlemesi, submandibuler tükürük bezinin büyümesi ve tükürük sekresyonunda artma da rapor edilmiştir (5,17,18).

Akromegali hastalarında gece terlemeleri gözlenebilir. Derideki kalınlaşma glikozaminoglikan depolanmasında ve kollojen sentezinde artmaya bağlıdır. Ekstremitelerdeki değişiklikler sadece yumuşak doku hipertrofi veya aşırı kemik büyümesi olarak gözlenmez, aynı zamanda akromegali hastalarında kemik deformasyonu da mevcuttur. Yüz ve çene kemiklerinde kırık hiperplazisi ve ossifikasyonu ile yeni periostal kemik formasyonu, mandibula yapısındaki değişikliklerle beraber myofasial disfonksiyon sendromu ve konuşma bozuklukları görülür. Akromegali hastalarında kondildeki kırık büyümesi sonucu şekil değişikliği gözlenebilir. Bunun

bir başka nedeni olarak da hem iskeletsel hem de dental deformitelerin eklem üzerinde yarattığı patolojik stresler gösterilebilir (4,7,15). Sunulan olguda bilateral kondil hiperplazisi ve ağız açık konumda iken her iki kondilin artiküler eminensi geçip disloke olduğu izlenmiştir.



Şekil 6. Dört projeksiyonlu TME grafisi (açık sağ, kapalı sağ, açık sol, kapalı sol).

Akromegali hastalarının ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi tedavi düşünülür. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi durumlarda hastalar acilen ameliyata alınır. Tekrarlayan operasyonların minimal düzeye indirilmesi amacıyla deneyimli cerrahların seçimi önem taşımaktadır (4). Uygulanan tedavi seçenekleri içinde transsfenoidal cerrahi önceliklidir. Ayrıca transfrontal cerrahi de uygulanabilir. 1 cm den küçük mikroadenomlarda başarı oranı %90'dır. Hızlı bir cevap alınır. 1 cm'den büyük makroadenomlarda şifa oranı % 50'ye düşer (4). Sella turcica içindeki adeno hipofiz tümörünün yukarıya doğru genişlemesiyle optik kiazmaya bası olması sonucu veya operasyonlar sonrası optik sinir hasarı, görme alanı bozukluğu, şaşılık, diplopi görülebilir (4,7). Olgumuzun üç kez transsfenoidal cerrahi geçirmesi sebebiyle sağ gözde fonksiyon kaybı olmuştur (şekil 7).

Hasta yaşlı ise veya ameliyat olmak istemiyorsa medikal tedavi düşünülür. Akromegalide somatostatin analogları (octreotit, lanreotid) dopamin agonistleri ve pegvisomant medikal tedavi amacıyla kullanılır. So-

matostatin analogları geçici karın ağrıları, bulantı ve malabsorptif diareye neden olur. Klinik olarak önemli olabilecek şekilde safra çamuru ve safra taşı oluşumunu artırır. GH reseptör antagonisti pegvisomant kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ilk altı ay boyunca her ay ve daha sonra her altı ay boyunca kontrol edilir. Dopamin agonistleri, gastrointestinal yan etkilere, baş ağrısına ve ortostatik hipotansiyona neden olur (3,4,7,9,19).



Şekil 7. Optik sinir hasarı.

Cerrahi tedavi sonrasında rezidüel GH hipersekresyonu olan hastalarda hastalığın kontrolü için medikal tedavi ile birlikte adjuvan radyoterapi uygulanır. Radyoterapi sonrasında nadir olarak görme kaybı, sekonder malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir. Radyoterapi alan hastaların hipofiz fonksiyonlarının hipopituitarizm gelişimi açısından yaşam boyu takibi gerekir. Akromegalik hastaların takibinde kolorektal kanserlerin ve kolon poliplerinin gelişimi açısından her beş yılda bir kolonoskopi ile değerlendirilmesi gerekir (4,7,19,20).

Sonuç

Tanısı konmuş akromegali hastalarında diyabet, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar, uyku apnesi, kifoz ve genel anestezi-

yi zorlaştıran solunum sistemi hastalıkları, postoperatif radyoterapi, kolon kanserleri ve kullandıkları ilaçlar dikkate alınmalıdır. Tanı netleşmemiş akromegali hastalarında ekstremitelerdeki genişlemeler, class III oklüzyon, diastemalar, var olan protezlerdeki uyumsuzluk sorunları, aşırı terleme, uyku apnesi, anlamsız baş ağrıları, görme bozukluğu gibi semptomlar akromegali şüphesini akla getirmelidir. Akromegali sinsi gelişen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı ve tanısı arasındaki süre yılları alır. Dolayısı ile akromegaliden şüphelenilen durumlarda OGTT sırasında GH ve IGF-1 seviyelerinin ölçümü erken teşhis için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kashyap RR, Babu GS, Shetty SR. Dental patient with acromegaly: a case report. *J Oral Sci*, 2011; 53(1): 133-36.
2. Thoma KH. Oral pathology: a histological rontgenological and clinical study of diseases of the teeth, jaws and mouth. 4th ed., St. Louis: Mosby, 1950, p.710-14.
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed., St Louis: WB Saunders, 2009, p.832-33.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Çalışma Grubu hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem klavuzu. Ankara: TEMD, 2009, s.16-21.
5. Hermann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K. Acromegaly: a cross-sectional analysis of the oral and maxillofacial pathologies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011; 119: 9-14.
6. Scully C, Cawson RA. Medical problems in dentistry. 3rd ed., Bristol: Wright, 1993, p.252-54.
7. Öztürk A, Keskin A. Diş hekimliğinde tıbbi sorunlar. 4.bs., Ankara: Özyurt Ofset Matbaacılık, 1999, s.92-93.
8. Sung SH, Yoon HD, Shon HS, Kim HT, Choi WY, Seo CJ, Lee JH. A case of McCune –Albright syndrome with associated multiple endocrinopathies. *Korean J Intern Med*, 2007; 22(1): 45-50.
9. Chanson P. Acromegaly. *Presse Med*, 2009; 38: 92-102.
10. Grottoli S, Gasco V, Ragazzoni F, Chigo E. Hormonal diagnosis of GH hypersecretory states. *J Endocrinol Invest*, 2003; 26: 27-35.
11. Regezi JA, Sciubbas J. Oral pathology. Philadelphia: W.B Saunders, 1993, p.467-68.
12. Karaalioglu OF, Duymuş ZY. Prosthetic restoration of a patient with acromegaly: a case report. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 2009; 19: 41-46.
13. Sugata T, Myoken Y, Tanaka S. Acromegaly identified in a patient with a complaint of malocclusion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998; 85(1): 44-46.
14. Sacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*, 2006; 9(4): 297-303.
15. Yalçın S, Yaltırık M. Temporomandibular eklem dislokasyon şikayeti ile müracaat eden bir akromegali olgusu. *Diş Hek Der*, 1999; 32: 66-71.
16. Dostalova S, Sonka K, Shamel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of oral cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg*, 2003; 31(2): 80-87.
17. Künzler A, Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg*, 1991; 19(8): 332-40.
18. Manetti L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Lupi I, Genovesi M, Cennoni E, Gasperi M, Martino E. Submandibular salivary gland volume is increased in patients

with acromegaly. Clin Endocrinol, 2002; 57(1) : 97-100.

19. Mezosi E, Nemes O. Treatment of pituitary adenomas. Orv Hetil, 2009; 150(39): 1803-10.

20. Silverton SF. Endocrine disease. In: Greenberg MS, Glick M, editors. Burket's oral medicine, diagnosis and treatment. 10th ed., Ontario: BC Decker Inc, 2003, p.578-83.

Yazışma Adresi:

Hümevra KOCAELLİ

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

34093 Çapa-Fatih/İSTANBUL

Tel: 212 414 20 20

e-posta: kocaelli@istanbul.edu.tr