

ACROMEGALIA COM SÍNDROME DE APNEIA DO SONO

A. M. FERREIRA, M. H. CÉSAR, C. PISSARRA, F. J. MOUTINHO DOS SANTOS,
J. MOITA, I. COELHO, M. H. P. AZEVEDO

Serviço de Psiquiatria. Consulta de Distúrbios do Sono. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra
Laboratório de Estudos e Patologia do Sono. Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Neste artigo é descrito o caso clínico dum doente do sexo masculino, com 45 anos de idade, cujas queixas principais eram um rressonar intenso e uma sonolência diurna excessiva. O estudo polissonográfico veio a confirmar um Síndrome de Apneia de Sono Obstrutivo, com um índice de apneias/hipopneias de 86,5, sendo por isso medicado com ventiloterapia por pressão positiva contínua por via nasal (nCPAP). Com uma pressão de 12 cm H₂O verificou-se o desaparecimento das apneias assim como a regularização da arquitectura do sono. O exame objectivo do doente indicou a existência duma Acromegalia, pelo que foi efectuado estudo endocrinológico e imagiológico cerebral que veio a confirmar a existência daquela endocrinopatia, como factor predisponente ao problema respiratório durante o sono. Neste artigo são igualmente resumidos os dados disponíveis da literatura sobre a incidência de Síndrome de Apneia do Sono na Acromegalia; do exposto conclui-se a necessidade de investigação futura sobre a vantagem da despistagem sistemática do Síndrome de Apneia do Sono, nos doentes acromegálicos no sentido de otimizar o tratamento e o prognóstico desta patologia endócrina.

SUMMARY

SLEEP APNEA SYNDROME IN ACROMEGALY

The authors present the clinical of a male patient aged 45 years whose main complaints were loud snoring and excessive daytime sleepiness. Polisomnographic study revealed a Sleep Obstructive Apnea Syndrome with an apnea/hipopnea index of 86.5. After being treated with Nasal Continuous Positive Air Pressure, (12 cm H₂O), the apneas ended and sleep architecture was corrected. Physical examination also indicated the presence of an Acromegaly, and therefore, the patient was subjected to endocrinological and cerebral imagiological studies; the diagnosis confirmed it as a predisposing factor to the sleep breathing disorder. A brief literature review about the incidence of Sleep Apnea Syndrome in Acromegaly is also made; the authors conclude that there is still the need for a systematic screening of sleep breathing disorders in acromegalic patients in order to optimise the treatment and prognosis of this disorders.

INTRODUÇÃO

Apneia do sono é uma perturbação respiratória que acontece durante o sono, pode resultar duma obstrução das vias aéreas superiores (apneia obstrutiva), ou ser consequência duma ausência de esforço respiratório (apneia central) ou ainda pode resultar duma combinação de ambas. Segundo os critérios da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (1990)¹, existe um Síndrome de Apneia do Sono (SAS) quando ocorrem mais de 5 apneias, com uma duração superior a 10 segundos, por cada hora de sono (ver apêndice); o tipo obstrutivo é

o mais comum e a queixa subjectiva, mais frequente, é a hipersonolência diurna^{2,3}.

Têm sido associada ao Síndrome de Apneia do Sono, do tipo obstrutivo, várias anormalidades das vias aéreas superiores (que causam obstrução) como, por exemplo, a hipertrofia adeno-tonsilar, a obstrução nasal, a retroginatía, a macrofossia, várias anormalidades laríngeas, etc.

No adulto, está frequentemente associado a obesidade, a qual favorece o colapso das vias respiratórias sobretudo no sexo masculino. Em 20 % dos casos foi encontrado associadamente outro diagnóstico médico⁴.

O tratamento da SAS deve ser, na medida do possível, dirigido à sua etiologia; sendo a obesidade um factor contributivo frequente, é importante incluir no plano terapêutico, a redução ponderal. A cirurgia está indicada nos casos em que existe um obstáculo físico óbvio, como é o caso da hipertrofia adenotonsilar da criança com Síndrome de Apneia do Sono. Outras intervenções cirúrgicas são mais controversas, como terapêutica de primeira linha, nomeadamente a uvulopalatofaringoplastia praticada excessivamente, há uns anos atrás, veio a demonstrar ter mais custos do que benefícios. Actualmente, a terapêutica mais utilizada para o SAS, sempre que não é possível ou suficiente corrigir a causa primária, é a ventilação nasal com pressão de ar positiva contínua (nCPAP)⁴.

A Acromegalia é uma doença endócrina muito rara (prevalência estimada entre 38 e 60 casos por milhão)⁵, que resulta da secreção excessiva, no período pós-pubertário, de hormona do crescimento produzida na maior parte dos casos, por um adenoma hipofisário secretor daquela hormona^{6,7}; este distúrbio endócrino, favorece o crescimento dos tecidos moles e da estrutura óssea que fornece ao doente uma face e uma conformação física, características⁶; a macrofissia, e o prognatismo (crescimento dos tecidos moles, determinam uma diminuição do perímetro das vias aéreas superiores, predispondo ao seu colapso. As próprias alterações hormonais podem ser ainda directamente responsáveis pela alteração da complacência e da colapsabilidade da faringe⁸.

A Acromegalia e o SAS apresentam uma notável coincidência nas manifestações clínicas, como se pode ver no *Quadro I*; poucos anos depois da descrição inicial do quadro de Acromegalia feito por Pierre Marie em 1886, já alguns autores assinalavam a presença frequente de hipersonolência diurna e de obstrução das vias aéreas nos doentes com aquela perturbação. Desde os anos 70 que vários autores atribuíram estes sintomas à presença concomitante de apneia do sono⁵.

Em acromegálicos, Harris (1988)⁷ detectou hipersonolência em 36% de 178 doentes, Grunstein (1991)⁹ encontrou ressonar alto em 96% de 53 doentes e Perks (1980)¹⁰ referiu hipersonolência ou ressonar alto em 5 dos 11 doentes; a hipersonolência diurna e o ressonar são sintomas quase constantes no Síndrome de Apneia do Sono sobretudo do tipo Obstrutivo. Outros dos sintomas de acromegalia não específicos, como as cefaleias, a perda da libido, a depressão, a diminuição da vitalidade, da concentração e da memória são sintomas frequentes no SAS.

A mortalidade dos doentes acromegálicos é quase o dobro daquela que acontece na população não afectada e a mesma foi associada a hipertensão (presente em 35% dos doentes) e a diabetes⁵. Grunstein (1991)⁹ verificou que 22 dos 43 doentes acromegálicos com apneia do sono eram hipertensos enquanto que o mesmo não se verificava em nenhum dos 10 doentes sem apneia do sono, concluindo que a hipertensão estava relacionada com a apneia do sono, nos 53 doentes estudados. Por outro lado de acordo com He, et al. (1988)¹¹, o SAS está associado

Quadro I – Aspectos clínicos coincidentes entre a Acromegalia e o SAS, adaptado de Rosenow (1994)⁵

ASPECTOS	Acromegalia %	Apneia do sono %
Hipertensão	37-87	50-80
D. cardíaca coronária	10-14	Comum
Mortal. Cardiovascular	Aumentada	Aumentada
Mortal. cerebrovascular	Aumentada	Aumentada
Mortal. respiratória	Aumentada	Aumentada
Cefaleias	37-87	43
Perda libido	25-30	27
Impotência	35	Não raramente
Ressonar	Comum	100
Défices mnésicos	35	Não raramente
Lentif. psicomotora	35	Comum
Défice concentração	60	Comum
Hipersinolência	32	100
Vitalid. diminuída	56	Comum
Depressão	25	Não raramente
Hiperhidrose	61
Síndrome nocturna	66
Hipertrofia miocárdio	Comum
Insuf. vent. direita	12

com uma diminuição significativa na sobrevivência aos 8 anos, se o doente tiver mais de 20 apneias por hora de sono.

A seguir é descrito um caso de Síndrome de Apneia do Sono observado na Consulta de Distúrbios do Sono dos HUC, associado a uma acromegalia e que prévia e indevidamente fora sujeito a cirurgia ORL invasiva.

CASO CLÍNICO

S. J. R., 45 anos, casado, comerciante. Recorreu à consulta de Distúrbios do Sono em 1701-1996, enviado pelo seu psiquiatra assistente por *hipersonolência e fácies dismórfico, sem resposta à terapêutica instituída*.

À data da primeira consulta o sintoma proeminente era a sonolência diurna excessiva; anteriormente referia ter tido também um ressonar alto e intenso e acordares nocturnos.

A história da doença remontava a 1986, data que o doente aponta como do início da sonolência diurna excessiva; adormecia sobretudo em situações monótonas, como por exemplo, quando estava sentado.

Em 1992 começa a acordar durante a noite com dispneia e angústia pré-cordial; nessa altura já ressonava muito alto e era frequente acordar com cefaleias.

Entre 1992 e 1994 recorre a vários médicos, entre eles otorrinolaringologistas e é sujeito a duas cirurgias: descorticação dos cornetos e uvulopalatofaringoplastia (UPPP). Após estas intervenções cirúrgicas melhorou dos acordares nocturnos/ressonar, mantendo no entanto, a sonolência diurna excessiva.

Insatisfeito com os resultados terapêuticos, consulta um psiquiatra em Abril de 1995. Nesta consulta é medicado com um antidepressivo activador, sem qualquer efeito. Em Novembro de 1995 chega mesmo a ter um

acidente de viação, evento que atribui à hipersonolência diurna.

Dentro dos antecedentes médicos, refere ter tido vários episódios de taquicardia e um ECG de 1994 referia: *esboço de onda delta, compatível com síndrome de pré-excitação*, em 1995 faz uma TAC que mostrou *...hipótese de adenoma hipofisário, não excluindo aneurisma sugerindo RMN e eventualmente uma angiografia cerebral*. Hipertensão arterial desde há 2-3 anos.

No exame objectivo o doente apresentava um fácies grosseiro com proeminência das arcadas supraciliares e alargamento da base do nariz, uma voz gutural (hipotética relação com a UPPP), mãos grossas (*deixou de usar anéis*), como podemos ver na *Fig. 1*; apresentava também uma obesidade grau I (IMC = 28,7), dentro das queixas do sono à data da consulta, existia uma hipersonolência diurna grave (sugerida pelo acidente de Viação), sem queixas do sono nocturno.

A hipótese de diagnóstico formulada foi dum Síndrome de Apneia do Sono Obstrutiva secundária a uma Acromegalia, a investigar posteriormente.

Nesse sentido o doente fez estudo polissonográfico que revelou um Síndrome de Apneia do Sono Obstrutivo com um índice de apneia/hipopneia de 86,5; na segunda metade da noite foi introduzida ventilação nasal com pressão de ar positiva contínua (nCPAP), verificando-se o desaparecimento das apneias com uma pressão de 12 cm H₂O.

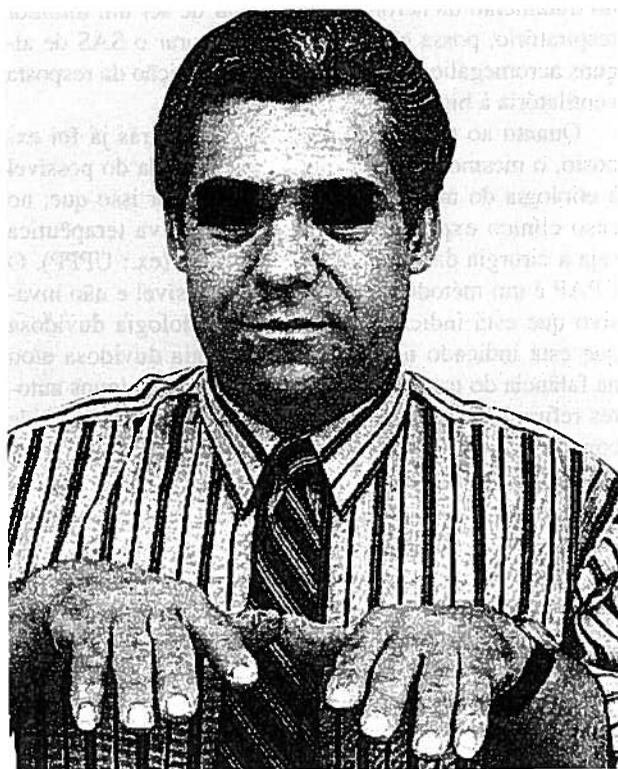


Fig. 1 – Conformação física do doente, com relevância para a face grosseira, proeminência das arcadas supraciliares e alargamento da base do nariz; nas mãos há um aumento do diâmetro dos dedos.

Como podemos ver na *Fig. 2* uma das alterações mais imediatas foi o reaparecimento do estágio 4, no hipnograma; no *Quadro II* são comparados os valores dos principais parâmetros do polissonograma antes e depois da introdução do CPAP, verificando-se não só um aumento do sono lento como também uma recuperação do sono REM; com o CPAP obteve-se igualmente uma diminuição drástica do índice de *arousal*, assim como uma melhoria da saturação de oxigénio.

Clinicamente houve total desaparecimento da hipersonolência diurna.

Para estudo hipofisário, o doente realizou uma RMN crâneo-encefálica e um estudo hormonal.

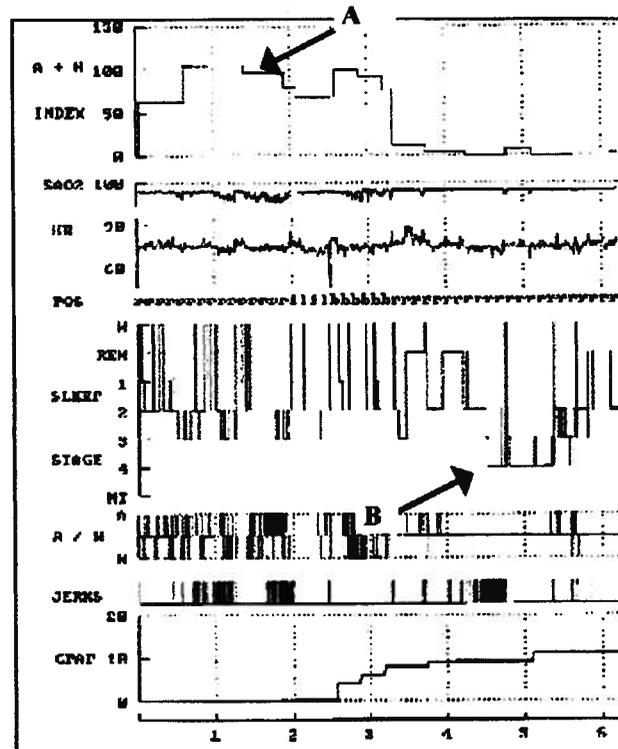


Fig. 2 – Resultado esquemático do polissonograma do doente, revelando um índice de apneias/hipopneias de 86,5 (seta A), após introdução do nCPAP houve desaparecimento de apneias e reaparecimento do estágio 4 (seta B).

Quadro II – Comparação entre os principais parâmetros do polissonograma pré e pós-CPAP; TTS – tempo total do sono

Acordado (% do TTS)	26,1	1,6
Estádio 1	3,9	0
Estádio 2	56,9	31
Estádio 3-4	13,1	43,4
REM	0	24
Índice de <i>arousal</i>	43,5	6,6
Índice de Apneias/Hipopneias	86,5	0
SaO ₂ mínima	90	95
SaO ₂ média	91,8	95,9

Verificou-se haver níveis séricos de hormona do crescimento (HGH) de 11 mUI/L ($N < 4$) e de factor 1 de crescimento insulina-like (IGF₁) de 1120 ng/ml ($N = 90-360$) o que confirmou a existência duma Acromegalia bioquimicamente activa; a RMN crâneo-encefálica revelou a existência dum adenoma da hipófise, como se pode ver na Fig. 3.

Iniciou terapêutica com Sandostatina® (Octeótrido – análogo da somatostatina de longa acção) na dose de 300 mgs por dia; aguarda internamento em Neuro-Cirurgia para exeresse do adenoma hipofisário por via trans-esfenoidal, mantendo terapêutica com nCPAP para o Síndrome de Apneia do Sono.

Está prevista a reavaliação do Síndrome de Apneia do Sono após cirurgia para averiguar da necessidade ou não de manter o nCPAP, após compensação do seu distúrbio endócrino.

DISCUSSÃO

A frequência de SAS na Acromegalia não está ainda bem determinada. Perks (1980)¹⁰, encontrou apneia do sono em 3 (27%) de 11 doentes, Hart (1985)¹² refere 19% em 21 doentes, Harris (1988)⁷ num grande estudo populacional (178 doentes) estimou uma frequência 1,9%, Trotman-Dickenson (1991)¹³ aponta para uma frequência de 50% de obstrução respiratória nocturna num grupo de 35 doentes com acromegalia, mas em 1991 Grunstein⁹ encontrou uma frequência de 60% em 20 doentes não seleccionados e 93% dos 33 doentes que lhe foram referenciados já com suspeita de apneia do sono.

Dos doentes com SAS 50-70% têm hipertensão, que se acentua durante a noite, a qual em 40% dos casos res-

ponde ao nCPAP⁵. A maioria dos autores é de opinião que na acromegalia a apneia do sono ocorre sobretudo por obstrução mecânica, e não por mecanismos centrais, ao contrário do referido por Perks (1980)¹⁰, que em 11 doentes encontrou que a apneia do sono era mais frequente na acromegalia activa.

Efectivamente a maioria dos autores encontrou uma preponderância do Síndrome de Apneia do Sono do tipo Obstrutivo na acromegalia. Facto compreensível tendo em conta o obstáculo provocado pelo crescimento do osso e das partes moles, patologicamente estimulado pelo distúrbio endócrino^{4, 5, 10, 12, 13, 14}. Grunstein (1991)⁹ encontrou também um predomínio de apneia obstrutiva (67% em 53 doentes acromegálicos), mas ainda assim 33% dos casos tinham apneia central, o que revela poderem existir outros factores que não a simples obstrução das vias aéreas. Este facto é sugerido pela relação encontrada, por aquele autor, entre o padrão de apneia central e o grau de hiper-secreção de hormona do crescimento, não se verificando o mesmo com o padrão de apneia obstrutiva, embora este facto não tenha sido confirmado por outros (Perks 1980)¹⁰.

Grunstein explica que em alguns doentes poderão ocorrer apneias centrais «secundárias» a uma inibição respiratória reflexa secundária à oclusão orofaríngea, ou a um aumento da quimiosensibilidade do centro respiratório. Isto permitiria compreender como é que a somatostatina (uma das terapêuticas actualmente mais usadas no tratamento da acromegalia) apesar de ser um inibidor respiratório, possa efectivamente melhorar o SAS de alguns acromegálicos através duma diminuição da resposta ventilatória à hipóxia¹⁵.

Quanto ao tratamento do SAS como atrás já foi exposto, o mesmo deve ser dirigido na medida do possível à etiologia do mesmo. Não faz sentido por isso que, no caso clínico exposto, a primeira alternativa terapêutica seja a cirurgia das vias aéreas superiores (ex.: UPPP). O CPAP é um método de tratamento reversível e não invasivo que está indicado nos casos de etiologia duvidosa que está indicado nos casos de etiologia duvidosa e/ou na falência do tratamento cirúrgico. Embora alguns autores refiram que o SAS associado a Acromegalia, regride com a compensação do distúrbio endócrino^{8, 12}, nem sempre esse paralelismo se observa, necessitando alguns doentes de tratamento dirigido ao SAS, após compensação da Acromegalia^{5, 8, 15, 16, 17}.

No caso exposto aguardamos a compensação endócrina, para efectuar um novo estudo polissonográfico de seguimento e assim podermos avaliar da necessidade em continuar com a ventilação com nCPAP.

Em conclusão, a Acromegalia é uma doença endócrina rara e é uma patologia extremamente grave, que diminui a sobrevida do doente. A associação com o Síndrome de Apneia do Sono, parece ser extremamente frequente e contributiva para o seu agravamento. Fica



Fig. 3 – RMN crâneo-encefálica do doente mostrando volumoso adenoma da hipófise.

por esclarecer se uma correcta despistagem desta perturbação do sono, não contribuirá para a melhoria do prognóstico geral daquela endocrinopatia.

O ponto actual dos conhecimentos aconselha a despistagem sistemática do Síndrome de Apneia do Sono nos doentes acromegálicos, através duma história de sono cuidadosa e conseqüente estudo polissonográfico dos casos suspeitos, tanto antes do tratamento como depois da regularização dos parâmetros endócrinos.

APÊNDICE

Critérios de diagnóstico da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS 1990)

Síndrome de Apneia do Sono Obstrutivo

Critérios Diagnósticos:

- A.** O doente tem uma queixa de sonolência excessiva ou insónia.
Ocasionalmente o doente pode não ter consciência dos aspectos clínicos que são observados por outros.
- B.** Episódios frequentes de respiração obstruída durante o sono.
- C.** Aspectos associados incluem:
1. Ressonar alto;
 2. Cefaleias matinais;
 3. Boca seca ao acordar;
 4. Retracção torácica durante o sono em crianças pequenas.
- D.** O polissonograma, demonstra:
1. Mais do que 5 apneias obstrutivas, com duração sup. a 10 seg., por hora de sono e um ou mais dos seguintes:
 2. Acordares frequentes do sono associados às apneias;
 3. Braditaquicardia;
 4. Desaturação arterial do oxigénio associada aos episódios apneicos; com ou sem
 5. Um TLMS que demonstra uma latência do sono média, menor do que 10 minutos
- E.** Pode esta associado a outros distúrbios médicos, ex.: hipertrofia das amígdalas.
- F.** Outros dist. do sono podem estar presentes, ex.: distúrbio de movimento rítmico dos membros ou narcolepsia.

BIBLIOGRAFIA

1. THORPY MJ: International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding manual. American Sleep Disorders Association, Minnesota 1990.
2. WHITE DP: Central Sleep Apnea, In: Gryger MH, Roth T, Dement WC: (eds) 2nd ed. Principles and Practice of Sleep Medicine. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1994.
3. GUILLEMINAULT C: Clinical features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea: Overview, In: Kryger MH, Roth T., Dement W. B. Saunders Company, Philadelphia 1994.
4. KRYGER MH: Management of Obstructive Sleep Apnea: Overview, In: Kriger MH, Roth T, Dement WC. (Eds) 2nd ed. Principles and Practice of Sleep Medicine. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1994.
5. ROSENOW F, REUTER B, DEUß, HILDEBRANDT G, SCHNEIDER D, WINKELMANN, HEIS W-D: Sleep Apnea in Acromegaly – Prevalence, Pathogenesis and Therapy. La Presse Medicale 1994;23(26):1203-8.
6. HARRISON TH: Principes de Médecine Interne, 3^e edition française, Flammarion Medecine Sciences, France 1982.
7. HARRIS AG, PRESTEL H, HEROLD K, BOERLIN V: «Long-Term Efficacy of Sandostatin® (SMS 201.995, Octeotride) in 178 Acromegalic Patients. Results from the International Multicentre Acromegaly Study Group», In: Sandostatin in the treatment of acromegaly. Lamberts S. Springer 1988;117-5.
8. MICKELSON SA, ROSENTHAL LD, ROCK JP, SENIOR BA, FRIDUSS ME: «Otolaryngol Head Neck Surg 1994;111:25-30.
9. GRUNSTEIN RR, HO YK, SULLIVAN CE: «Sleep Apnea in Acromegaly». Annals of Internal Medicine 1991;527:32.
10. PERKS WH, HORROKS PM, COOPER RA, BRADBURY S, ALLEN A, BALDOCK N, PROWSE K, HOFF W VAN'T: «Sleep apnea in Acromegaly». Br Med J 1987;280:894-7.
11. HE J, KRYGER MH, ZORICK FJ, CONWAY W, ROTH T. «Mortality and Apnea Index in Obstructive Sleep Apnea – Experience in 385 Male Patients». Chest 1988;94(1):9-14.
12. HART TB, RADOW SK, BLACKARD WG, TUCKER H ST. G, COOPER KR: «Sleep Apnea in Active Acromegaly». Arch Intern Med 1985;145:865-6.
13. TROTMAN-DICKENSON B, WEETMAN AP, HUGHS JMB: «Upper Airflow Obstruction and Pulmonary Function in Acromegaly: Relationship to Disease Activity. 1991. Quartely Journal of Medecine 1991;79:290-527-538.
14. MEZON BJ, WEST P, MACLEAN JP, KRYGER MMH: «Sleep Apnea in Acromegaly» American Journal of Medicine 1990;69:615-8.
15. GRUNSTEIN RR, HO YK, SULLIVAN CE: «Effect of Octeotride, a Somatostatin Analog, on Sleep Apnea in Patients with Acromegaly». Annals of Internal Medicine 1994;121:478-83.
16. PEKKRINEN T, PARTINEN M, PELKONEN R, IIVANAINEN M: Sleep Apnea and Daytime Sonolence in Acromegaly: Relationship to endocrinological factors. Clin Endocrinol 1987;27:649-4.
17. DE BOER H, ROELFSEMA F, FRÖLICH M, KAMPHUISEN HAC, VAN SETERS AP: «Plasma Growth Hormone Profiles and Sleep a study of 13 treated Acromegalics» (1989). Clinical Endocrinology 30:251-61.