

## Kožni visuljci kao indikatori prisustva polipa kolona kod obolelih od akromegalije

Z. Gluvić, M Lačković, J. Tica, M. Vujović, V. Popović-Radinović, Z. Rašić-Milutinović, N. Simović<sup>1</sup>, I. Resanović, E. Isenović<sup>2</sup>, D. Jakšić, A. Pavlović<sup>3</sup>, M. Popin-Tarić<sup>4</sup>, G. Ilić<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Služba endokrinologije i dijabetesa, KBC Zemun, Zemun

<sup>2</sup>Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut „Vinča“, Univerzitet u Beogradu, Beograd

<sup>3</sup>Služba gastroenterohepatologije, KBC Zemun, Zemun

<sup>4</sup>Služba gerijatrije, KBC Zemun, Zemun

<sup>5</sup>Klinika za hirurgiju, KBC Zemun, Zemun

### Apstrakt

Prezentujemo slučaj obolele od akromegalije, sa prisutnim kožnim visuljcima na vratu i aksilama, kod koje su kolonoskopski detektovani brojni polipi kolona. Akromegalija je hronična endokrinopatija, najčešće uzrokovana adenomom hipofize koji sekretuje hormon rasta (somatotropinom). Povezanost akromegalije sa nastankom neoplazija još uvek je stvar debate i pored brojnih in vitro i in vivo dokaza. Ipak, maligniteti su na trećem mestu uzroka smrti u obolelih od akromegalije. Najučestalije neoplazije se detektuju u kolonu. Prisustvo izvesnih kliničkih znakova (npr. kožnih visuljaka), može ukazati kliničaru na postojanje prevage proliferativno-neoplastične IGF1 aktivnosti (npr. u kolonu). Sa tim u vezi, dužnost kliničara je da preduzme odgovarajuće dijagnostičke procedure u cilju detekcije neoplazija.

**Ključne reči:** akromegalija, kožni visuljci, neoplazije kolona

Bolesnica stara 49 godina, primljena je na Odeljenje endokrinologije u cilju procene kvaliteta supstitucije L-tiroksinom, hidrokortizonom i vazopresinom. Pola godine pre hospitalizacije na Endokrinologiji, nakon dijagnostikovanog makroadenoma hipofize (ø1.2cm), bolesnica je na Neurohirurškom odeljenju operisana transkranijalnim pristupom i uključena joj je supstituciona terapija od strane endokrinologa konsultanta. Patohistološki nalaz je ukazao na adenom hipofize, imunohistohemijski fenotip hormon rasta (engl. Growth Hormone-GH)/prolaktin (80%/10-15%).

Objektivno se kod bolesnice, osim spoljnih stigmata akromegalije (uvećanje perifernih delova tela, nosa, ušiju, donje vilice, hipertrofije gingiva i makroglosije), uočavaju brojni kožni visuljci na vratu i aksilama (slika 1).

## Cutaneous papillomas as indicators of the presence of colon polyps in patients with acromegaly

Z. Gluvić, M Lačković, J. Tica, M. Vujović, V. Popović-Radinović, Z. Rašić-Milutinović, N. Simović<sup>1</sup>, I. Resanović, E. Isenović<sup>2</sup>, D. Jakšić, A. Pavlović<sup>3</sup>, M. Popin-Tarić<sup>4</sup>, G. Ilić<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Služba endokrinologije i dijabetesa, KBC Zemun, Zemun

<sup>2</sup>Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut „Vinča“, Univerzitet u Beogradu, Beograd

<sup>3</sup>Služba gastroenterohepatologije, KBC Zemun, Zemun

<sup>4</sup>Služba gerijatrije, KBC Zemun, Zemun

<sup>5</sup>Klinika za hirurgiju, KBC Zemun, Zemun

### Abstract

We present the case of patient suffered of acromegaly, with skin tags disseminated on the neck and axillae and colonoscopically detected multiple colonic polyps. Acromegaly is a chronic endocrinopathy, predominantly caused by growth hormone secreting pituitary adenoma (somatotropinoma). The association between acromegaly and neoplasias is still metter of debate despite numerous in vitro and in vivo evidences. But, the malignancies are the third leading cause of mortality in acromegalics. Among them, the most frequently detected are colonic neoplasias. Some clinical signs (such as skin tags) can pointed out clinician onto advantage of IGF1 proliferative activity (for example, in colonic mucosa). Regarding to that, clinician responsibility is to perform determined diagnostic procedures to detect neoplasia.

**Keywords:** acromegaly, skin tags, colonic neoplasia



**Slika 1.** Kožni visuljci na vratu

Uz anamnestički podatak o izmenjenim navikama crevnog pražnjenja u smislu opstipacije, predložen je kolonoskopski pregled. Pristupa se endokrinološkoj i gastroenterološkoj pripremi za totalnu kolonoskopiju, kojom su u rektosigmoidnom kolonu detektovani manji polipi u većem broju (ø5mm), koji su najvećim delom uklonjeni elektroresekcijom. Patohistološki nalaz je ukazivao na hiperplastične polipe. Bolesnica se otpušta kući, nakon što je ustanovljena adekvatna supstitucionna doza tiroksinom, hidrokortizonom i vazopresinom (na osnovu nivoa slobodnog T<sub>4</sub>, dnevne hidrokortizonske krive i specifične težine urina/diureze i osmolalnosti seruma/urina).

Godinu dana nakon operativnog tretmana makroadenoma hipofize, kod bolesnice se javlja sindrom povišenog intrakranijalnog pritiska (izmene u vidu, glavobolja, mučnina), te je upućena na magnetnu rezonancu hipofizne regije, kojom se uočava recidiv selarnog tumora, uz značajno povišen IGF1 za životno doba, te se u referentnom Centru za neuroendokrinologiju u koji je upućena, podvrgava terapiji parenteralnim somatostatinskim analogom. Dve godine od inicijalne, upućuje se na kontrolnu kolonoskopiju, pri čemu su nivoi GH i IGF1 dostigli referentni opseg za godine života. Kolonoskopski se duž celog kolona detektuju brojni mali polipi. Patohistološki nalaz višestrukih bioptata ukazao je na hiperplastične polipe.

Akromegalija je hronična endokrinološka bolest, najčešće uzrokovana adenomom hipofize koji sekretuje GH. Retko, uzrok može biti i tumor hipotalamusa koji luči GHRH (engl. Growth Hormone Releasing Hormone) ili je, pak, GHRH ektopički sekretovan iz neuroendokrinog tumora (najčešće karcinoida bronha ili pankreasa)<sup>1-4</sup>.

Akromegalija je retko oboljenje, sa prevalencom oko 60 na milion ljudi i godišnjom incidencom 3-4 na milion ljudi. Ukoliko je bolest aktivna, ona je povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom u poređenju sa opštom populacijom<sup>5</sup>. Analizom uzroka smrti, utvrđeno je da oko 60% obolelih od akromegalije podleže kardiovaskularnom bolestima, 25% respiratornim bolestima, a kod 15% je uzrok smrti maligna bolest. Cirkulišući nivoi GH odnosno IGF1 su najvažnije pojedinačne determinante preživljavanja, nezavisne od uzroka smrti. Stoga, faktori koji ukazuju na pozitivan ishod bolesti su supresija GH <1ng/ml tokom oGTT i normalizacija nivoa IGF1<sup>2, 6, 7</sup>.

Povezanosti između GH/IGF1 osovine i neoplazija (prevashodno dojke, prostate i kolona) su godinama predmet brojnih bazičnih i kliničkih istraživanja. Epidemiološkim studijama, kojim su ispitivane povezanosti akromegalije i incidence/mortaliteta od karcinoma, izneti su brojni konfliktni rezultati i zaključci, koji su i danas predmet ozbiljnih debata. Ranije studije su ukazale na porast incidence neoplazija uopšte, a posebno karcinoma dojke i kolona kod obolelih od akromegalije<sup>2, 8-11</sup>. Nasuprot tome, neke studije su ukazale da oboleli od akromegalije imaju incidencu oboljevanja od maligniteta i stopu mortaliteta od malignih bolesti slične onima kod opšte populacije<sup>6, 12-16</sup>.

Collao i aut. su objavili podatke metaanalize retrospektivnih studija, koje su se bavile ispitivanjem prevalencije i stope mortaliteta od maligniteta kod obolelih od akromegalije. U populaciji obolelih od akromegalije, prosečna prevalenca svih karcinoma je bila 10.9% 8-25, a stopa mortaliteta od karcinoma 16.3%. Karcinomi koji su bili digestivnog porekla, činili su oko 27% svih tumora koji se javljaju u akromegaliji, a 18% njih su bili kolorektalni karcinomi<sup>4</sup>.

Uticaj GH/IGF1 osovine u tumorigenezi je još uvek stvar debata. Iako postoje brojni in vitro i in vivo dokazi, da GH/IGF1 osovina učestvuje u fiziološkom i patološkom rastu i ćelijskoj hipertrofiji, ipak njihov uticaj na tumorigenezu kod obolelih od akromegalije ostaje do kraja nerazjašnjen. Za sada se efekat IGF1, koji favorizuje pomenutu proliferativnu aktivnost, definiše kao permisivan, jer nema direktnih dokaza koji bi išli u prilog tumorskom nastanku uzrokovanim IGF1. S druge strane, potencijalne opasnosti primene GH kod GH-deficijentnih bolesnika u smislu povišenog rizika od malignoma kolona, dojki ili prostate, nisu potvrđene studijama farmakovigilance<sup>6, 17, 18</sup>. Iako je malignom kod obolelog od nekontrolisane akromegalije agresivniji, sa potencijalno povišenim morbiditetom i mortalitetom uzrokovanim karcinomom, nema jasnog dokaza za nastanak de novo malignoma u akromegaliji<sup>6</sup>.

Akromegalija posebno stimuliše razvoj adenoma kolona. Prosečna incidenca adenoma je 9-38%<sup>4, 19, 20</sup>. Patohistološki, mogu se javiti tubularni, vilusni, tubulovilusni i hiperplastični. Poznato je da adenomi i karcinomi nastaju na istom mestu- adenomi se mogu transformisati u karcinome, za šta je obično potrebno 10-15 godina. Hiperplastični polipi su nekada smatrani lezijama bez značajnog malignog potencijala<sup>21</sup>. Međutim novije studije ukazuju na njihov značaj, bilo da se radi o mogućoj malignoj transformaciji, bilo da se radi o njihovoj povezanosti sa povećanim rizikom od budućih neoplazija<sup>22, 23</sup>.

U studiji Chobaniana i aut. povezanost između kožnih visuljaka i postojanja polipa kolona je bila značajna, bez značajnog uticaja razlika u godinama života i pola. U istoj studiji, senzitivnost kožnih visuljaka za identifikaciju pacijenata koji imaju polipe kolona je bila 73%, a specifičnost 71%. Kožni visuljci (gr. *acrochordon*) se definišu kao mesnati, papilomatozni izraštaji boje mesa ili tamnije nijanse, koji su promera i visine najmanje 2mm. Visuljci su najčešće lokalizovani na prednjoj strani vrata, aksilama, preponama i ispod dojki kod žena (30). Visuljci verovatno nastaju kao rezultat predominantno proliferativne aktivnosti IGF1, koji moduliše epidermalnu homeostazu (ćelijska proliferacija, diferencijacija, migracija, preživljavanje) delujući direktno preko svojih receptora na keratinocitima i melanocitima. S druge strane, GH deluje preko svojih receptora na dermalnim ćelijama, prevashodno fibroblastima<sup>24</sup>.

Određen broj autora smatra akromegaliju stanjem sa povećanim rizikom od neoplazije kolona (i adenoma i karcinoma), iako je stvarni rizik i dalje nepoznat. Odatle i pristup da se akromegalici obavezno podvrgnu digestivnoj evaluaciji<sup>20, 25-27</sup>. Obolelim od akromegalije trebalo bi sprovesti inicijalnu kolonoskopiju počevši od 40. godine života. Učestalost ponavljanja kolonoskopije zavisi isključivo od inicijalnog kolonoskopskog nalaza i aktivnosti akromegalije. Kod obolelih od akromegalije sa nalazom adenoma (uključujući i hiperplastični polip) na prvoj kolonoskopiji ili kod kojih je nivo IGF1 povišen za godine života (visoko rizični pacijenti), preporučuje se ponavljanje kolonoskopije na 3-5 godina. Kod onih kod kojih je inicijalna kolonoskopija negativna (pacijenti sa niskim rizikom), savetuje se ponavljanje kolonoskopije na 10 godina (28). U izboru dijagnostičke metode, totalna kolonoskopija ima prednost u odnosu na rektosigmoidoskopiju, uz detaljnu pripremu za izvođenje (dvostruka „standardna PEG priprema“). Razlog tome je što oboleli od akromegalije najčešće imaju povećanu dužinu kolona i njegov obim<sup>4, 20, 21, 29</sup>.

Prisustvo kožnih visuljaka u našem prikazu slučaja, navelo je kliničara da uradi inicijalnu kolonoskopiju. Razlog zašto inicijalna kolonoskopija nije urađena ranije leži u tome što je bolesnica prvi put temeljno endokrinološki evaluirana tek postoperativno. Kolonoskopski detektovani polipi su elektroresekovani u najvećem broju, a PH nalaz je ukazao na hiperplastične polipe, koji takođe imaju maligni potencijal. Druga kolonoskopija je učinjena nakon 2 godine od inicijalne, dakle, za nešto kraće vreme od preporuka (3-5 godina). Obzirom da je postignuta kontrola bolesti (referentni nivoi GH i IGF1 za životno doba) primenom somatostatinskog analoga, očekivan je konkordantan kontrolni kolonoskopski nalaz – nema značajne

---

progresije bolesti kolona, kako u smislu povećanja broja i veličine polipa, tako i u detekciji maligno alterisane bolesti. Kod bolesnice će se nastaviti dalje praćenje, kako endokrinologa (u smislu aktivnosti akromegalije), tako i gastroenterologa (u smislu kolonoskopskog nadzora).

## Literatura

1. Melmed S. Acromegaly. *NEJM* 1990; 322:966-77.
2. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26:481-512.
3. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006; 82:24-30.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 102-52.
5. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2:29-41.
6. Melmed S. Clinical perspective: Acromegaly and cancer: not a problem? *JCEM* 2001; 86(7):2929-34.
7. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *QJMed* 1993; 86: 293-9
8. Ezzat S, Melmed S. Clinical review 18: Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *JCEM* 1991; 72:245-9.
9. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991;151:1629-32.
10. Smith MB. Colonic polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115: 232-3.
11. Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 114: 754-5.
12. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *JCEM* 1998; 83:2730-4.
13. Jenkins PJ, Fairclough PD. Colorectal neoplasia in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 86: 2929-34.
14. Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. Neoplastic colonic polyps in acromegaly. *Horm Metab Res* 1994; 26:609-10.
15. Ladas SD, Thalassinos NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 597-601.
16. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicentre study in Italy. *JCEM* 2005; 90: 84-90.
17. Beentjes JA, van Gorkom BA, Sluiter BA, de Vries EG, Kleibeuker JH, Dullaart RP. One year growth hormone replacement therapy does not alter colonic epithelial cell proliferation in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:457-62.
18. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1998; 49:441-5.
19. Colao A, Balzano A, Ferone D, Panza N, Grande G, Marzullo P et al. Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 23-8.
20. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *JCEM* 2000; 85: 3417-24.
21. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *JCEM* 2006; 91: 1351-6.
22. Wynter CV, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyps associated with colorectal cancer. *Gut* 2004; 53:573-80.
23. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2:1-8.
24. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocrine Reviews* 2003; 24:737-64.

25. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14:3484-9.
26. Renehan AG, O'Dwyer ST, Shalet SM. Guidelines for colonoscopic screening in acromegaly are inconsistent with those for other risk groups. *Gut* 2003; 52:1071-2.
27. Turner HE, Wass JA. Modern approach to treating acromegaly. *Quarterly Journal of Medicine* 2000; 93:1-6.
28. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *JCEM* 2009; 94:1509-17.
29. Jenkins PJ, Fairclough PD. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. *Gut* 2002; 52 (Suppl V):13-4.
30. Chobanian SJ, Van Ness MM, Winters C, Cattau EL. Skin tags as a marker for adenomatous polyps of the colon. *Ann Int Med* 1985; 103 (6):892-3.

Autor za korespondenciju:

Zoran Gluvić, KBC Zemun, Služba endokrinologije,  
Vukova 9, 11080 Zemun; tel. 3772 715; email: zorangluvic@yahoo.com