



Akromegalia — od mitów do faktów

Acromegaly — from myths to facts

Marcin Kałużny, Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Streszczenie

Autorzy przedstawiają liczne przekazy historyczne o osobach mogących chorować na gigantyzm lub akromegalię. Podają najstarsze medyczne opisy chorych, pierwsze próby przyczynowego leczenia neurochirurgicznego, historię odkrycia hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu-1, hormonu uwalniającego hormon wzrostu i somatostatyny. Wymieniono także najwyższe żyjące współcześnie osoby. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (3): 242–244)

Słowa kluczowe: akromegalia, gigantyzm, hormon wzrostu

Abstract

The authors present numerous historical descriptions of persons who might suffered from gigantism or acromegaly. The oldest medical data of patients, initial attempts of causal neurosurgical treatment, history of growth hormone, insulin-like growth factor-1, growth hormone releasing hormone and somatostatin discovery is reported. The highest contemporary living persons are also listed. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (3): 242–244)

Key words: acromegaly, gigantism, growth hormone

Wysocy ludzie o silnych rysach zawsze budzili podziw i strach. Przechodzili oni do mitów i legend jako bohaterowie. Dawniej nikt nie podejrzewał, że to co u nich podziwiano, było w rzeczywistości chorobą, patologią, która skracala ich życie. Najstarsze ślady „olbrzymów” można znaleźć w egipskich papyrusach, Starym Testamencie i Torze. Biblijny Goliat z Gat (legendarny bohater Filistynów), wspominany także w Koranie jako Galut, miał mierzyć powyżej 2,7 metra „(...) Wtedy wystąpił z obozu filistyńskiego pewien harcownik imieniem Goliat, pochodzący z Gat. Był wysoki na sześć łokci i jedną piędź...” (1 Sm 17,4) [1] (ryc. 1).

Żydowskie pismo święte (Tora) w Deuteronomii, piątej księdze biblii Hebrej, opisuje króla Og władcę Baszanu (z hebrajskiego *og* oznacza **olbrzymi**), którego żelazny grobowiec był na: „9 łokci długi i 4 łokcie szeroki” (Deut. 3:11). Na tej podstawie można szacować, że król Og mierzył 3,5–4 metrów. Typową akromegaliczną budowę twarzy, wydłużoną żuchwę, powiększone wargi, pogrubiałe łuki brwiowe, zaobserwowano na portrecie jednego z faraonów osiemnastej dynastii — Amenhotepa IV. Człowiekiem olbrzymiego wzrostu i siły był także imperator rzymski Gajusz Juliusz Verus Maximus, sprawujący rządy w Rzymie między 235.



Rycina 1. Dawid po zwycięskim pojedynku z Goliatem

Figure 1. David after his victorious battle with Goliath



Dr med. Marcin Kałużny, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, tel.: (071) 784 25 52, faks: (071) 327 09 57, e-mail: kmaluzny@poczta.onet.pl

a 238. rokiem naszej ery. Pisemne przekazy mówią, że miał on 2,6 metra wzrostu, natomiast na portretach z monet tego okresu widoczne są duży nos i podbródek, grube łuki brwiowe i wydatne czoło. Starożytni Grecy włączyli „olbrzymów” w Panteon swoich bogów. Mitologia grecka szczegółowo opisuje początki powstania bogów, w tym charakteryzujących się dużym wzrostem dzieci Remusa i Gai (Ziemi i Nieba) Tytanów, Cyklopów, a także śmiertelnych i odstrasających swoim wyglądem Olbrzymów. Podobne postaci pojawiały się później w legendach brytyjskich (Gog i Magog, Kolbrand), irlandzkich (Fionn MacCumhaill), skandynawskich (Ymir, Bergelmir), tybetańskich (Yeti) oraz Indian Ameryki Północnej (Sasquatch, Wielka Stopa). Pierwszy wiarygodny medycznie opis akromegalii i gigantyzmu pochodzi od Johanna Wierusa, medyka i filologa uznawanego za „ojca psychiatrii”. W swoim dziele w 1767 roku Wierus przedstawił historię kobiety-giganta, która w wieku 14 lat wtórnie utraciła miesiączki i zaczęła rosnąć, zachowując proporcje ciała. W wieku 25 lat poruszała się wolno i miała pogrubiałe rysy twarzy, które przemawiały za niekontrolowaną i przewlekłą sekrecją hormonu wzrostu. W XVII wieku angielski król Karol I miał na służbie tragarza (William Evans) o wzroście 2,29 metra oraz człowieka w osobistej straży przybocznej mierzącego 2,24 metra (Antony Payne, *Cornish Giant*). Król Prus Fryderyk Wilhelm I, znany ze swojego militarnego podejścia do rządzenia, utworzył własną gwardię przyboczną z mężczyzn o wzroście nie mniejszym niż 2 metry (Giganci z Poczdamu). W XVIII i XIX wieku wielu ludzi o dużym wzroście wędrowało po Europie, zarabiając na życie publicznymi występami, na przykład Irlandczyk Cornelius Magrath (2,36 metra), Niemiec Kristoph Miller (2,3 metra), Irlandczycy Charles Byrne (2,3 metra) i Patrick O'Brien (2,46 metra), czy Chińczyk Chang Nu Sing (2,49 metra). Przyciągali oni coraz więcej publicznej uwagi. W 1880 roku w Europie sensację wzbudziło małżeństwo niemal 2,5-metrowej Anny Swan (2,41 metra) i nieco niższego Kapitana Batesa (2,36 metra). Jednak najślynniejszym i najwyższym człowiekiem na świecie wpisanym do Księgi Rekordów Guinnessa został Robert Pershing Wadlow (Olbrzym z Alton, Łagodny Gigant, 1918–1940) mierzący 2,72 metra i ważący 199 kg (ryc. 2). Jego stopa mierzyła 47 cm, zaś ręka 32,4 cm. W wieku 9 lat Robert Wadlow wniósł swojego ważącego 77 kg ojca po schodach do rodzinnego domu w Alton [2].

Stopniowo ze wzrostem zainteresowania gigantami ze strony opinii publicznej, pojawiło się również zainteresowanie ze strony nauki. W 1783 roku kości jednego z „olbrzymów” (Charlesa Byrne'a) przekazano do jednego z brytyjskich królewskich muzeów. Wraz z pojawieniem się pierwszych profesjonalnych czasopism medycznych, opublikowano pierwsze opisy cho-



Rycina 2. Robert Wadlow i jego ojciec Harold Franklin Wadlow
Figure 2. Robert Wadlow and his father Harold Franklin Wadlow

rób określanych obecnie gigantyzmem i akromegalią. Za pierwszy medyczny opis przypadku tej choroby uznaje się doniesienie Andrea Vergi [3] z 1864 roku. Verga nazwał go *prosopectasia* (gr. *prosopon* — twarz, gr. *ektasis* — powiększenie). Naukowiec opisywał stwierdzone w badaniu autopsyjnym typowe powiększenie narządów, przysadki mózgowej oraz charakterystyczny wygląd, jednak zmiany te wiązał z występującymi za życia pacjentki zaburzeniami miesiączkowania. Kilka lat później, w 1881 roku, Bridigi opisał podobne zmiany u pewnego włoskiego aktora, ale za przyczynę powiększenia narządów uznał chorobę kości [4]. Nazwa akromegalia została użyta po raz pierwszy przez Pierre Marie w 1886 roku (gr. *akron* — kończyzna, gr. *meGas* — wielki) w trakcie opisu autopsji dwóch pacjentów Szpitala *Salpetriere* w Paryżu [5]. Dzięki publikacji w języku francuskim i angielskim termin akromegalia szybko się upowszechnił. W 1887 roku lekarz i naukowiec polskiego pochodzenia Oskar Minkowski opisał przypadek akromegalii [6]. W swojej pracy wyrażał on przekonanie, co do związku dwóch elementów: guza przysadki mózgowej i akromegalii, ale nie było wówczas jeszcze żadnych eksperymentalnych dowodów na potwierdzenie tej tezy. Pierre Marie jako pierwszy poddał w wątpliwość, czy obserwowane powiększenie przysadki jest pierwotne czy wtórne do powiększenia innych narządów (wisceromegalii) oraz zniekształcenia kośćca [7]. W tym samym roku Marie i de Souza-Leite

opisali pierwszą serię 48 prawdopodobnych przypadków akromegalii [8]. W ciągu następnych 10 lat pojawiło się kilka następnych doniesień o podobnych przypadkach. Coraz więcej osób przychyliło się do hipotezy, że to przerost przysadki i jej nadczynność są przyczyną choroby [9], zwłaszcza w świetle wcześniejszych badań von Meringa i Minkowskiego. Jednocześnie pojawiły się tezy, że gigantyzm i akromegalia są częścią tej samej choroby (tego samego schorzenia), tyle że „gigantyzm jest akromegalią młodych” [10]. Kilka lat później Benda opisał komórki kwasochłonne, jakie znalazł w guzie przysadki i wysunął tezę, że są one przyczyną nadczynności tego gruczołu [11]. W wyniku starań między innymi Harveya Cushinga przeprowadzono w Londynie dokładne badanie czaszki Charlesa Byrne'a, w którym wykazano zniekształcenie i zniszczenie siodła tureckiego. Fakt ten potwierdzał tezę o przysadkowej przyczynie choroby.

W 1909 roku Harvey Cushing przeprowadził częściovą hipofizektomię u pacjenta z akromegalią, uzyskując remisję objawów choroby [12], co stanowiło kolejny dowód przemawiający za przysadkową etiologią schorzenia. Ostatecznie Evans i Long w 1921 roku przeprowadzili doświadczenie na szczurach. Dootrzewnowe podanie zwierzętom wyciągu z przedniego płata przysadki mózgowej, spowodowało wystąpienie u nich objawów akromegalii [13]. Eksperyment ten ostatecznie potwierdził, że przyczynę akromegalii stanowi nadczynność przedniego płata przysadki. Rozpoczęto badania mające na celu identyfikację substancji wydzielanej przez tę część gruczołu. W ciągu następnych 35 lat w wielu eksperymentach wykazano, że podanie wyciągu z przedniego płata przysadki lub surowicy chorych na akromegalię powoduje wzrost kości na długość [14, 15]. W 1957 roku Raben jako pierwszy wyizolował ludzki hormon wzrostu (GH, *growth hormone*). Pięć lat później oznaczono stężenie GH w surowicy krwi metodą radioimmunologiczną. W ten sposób potwierdzono wysokie stężenie GH u chorych na akromegalię [16, 17]. Wraz z wyizolowaniem GH pojawiły się doniesienia o nowej substancji wpływającej na wzrost kości. W swoich badaniach Salomon i Daughaday wykazali, że GH potrzebuje do swojego działania jeszcze inny związek — „czynnik siarczanowania” [18], którego podwyższone stężenie w surowicy krwi obserwowano u chorych na akromegalię [19]. W 1972 roku po odkryciu, że „czynnik siarczanowania” ma także inne efekty działania, zaproponowano dla niego nazwę somatomedyna [20]. Pięć lat później oznaczono po raz pierwszy stężenie somatomedyny C w surowicy krwi metodą radioimmunologiczną [21]. W latach 60. XX wieku trwały również badania nad substancjami regulującymi sekrecję GH [22, 23]. Somatostatynę wyizolowano w 1973 roku [24], natomiast hormon uwalniający

hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) musiał poczekać na odkrycie aż do 1982 roku [25].

Najwyższym spośród obecnie żyjących na świecie ludzi jest mieszkaniec Ukrainy Leonid Stadnyk mierzący 2,57 metra, który „zdetronizował” Mongoła Bao Xishun (2,36 metra). Najwyższą żyjącą kobietą jest Sandy Allen (2,31 metra), mieszkająca w Indianapolis w stanie Indiana (Stany Zjednoczone).

Piśmiennictwo

1. Pismo Święte Starego i Nowego Testamentu w przekładzie z języków oryginalnych. Wyd. 2 zm. Opracował zespół biblistów polskich z inicjatywy benedyktynów tyńskich. Wyd. Pallotinum. Poznań–Warszawa 1971.
2. Colombraro, Rosemarie. The World's Tallest Boy Scout. *Boys' Life* 2007; 24–25.
3. Verga A. Caso singolare di prosopectasia. *Rendiconti (Reale Istituto Primo Lombardo di Scienze e Lettere. Classe di Scienze Matematiche e Neutrali)* 1864; 1: 111–117.
4. Bridigi V. Studii anatomo — patologici sopra un uomo divenuto stranamente deforme per cronica infermita. *Archivo di Scuola Anatomie e Patologia di Universita di Firenze* 1881; 65–92.
5. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere, non congenitale, des extremités superieures, inferieures et cephalique. *Revue Medicale de Liege* 1886; 6: 297–333.
6. Minkowski O. Über einen Fall von Acromegalie. *Berl Klin Wochenschr* 1887; 21: 371–374.
7. Marie P, Marinesco G. Sur l'anatomie pathologique de l'acromegalie. *Archives de Medecine Experimentale et d'Anatomie Pathologique* 1891; 3: 539–565.
8. Marie P, de Suza-Leite JD. *Esseys on Acromegaly*. New Sydenham Society, London 1891.
9. Massalongo R. Sull'acromegalie. *Riforma Med* 1892; 8: 74–77.
10. Brissaud E, Meige H. Gigantisme et acromegalie. *Revue Scientifique* 1895; 3: 575.
11. Benda C. Beitrage zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis Cerebri. *Klin Wochenschr* 1900; 52: 1205–1210.
12. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly with remarks on the function of the hypophysis. *Ann Surg* 1909; 50: 1002–1017.
13. Evans HM, Long JA. The effect of the anterior lobe of the pituitary administered intra-peritoneally upon growth, maturity and oestrus cycle of the rat. *Anat Rec* 1921; 21: 62.
14. Freud J, Levine LH, Kroon DB. Observations on growth (chondrotrophic) hormone and localization of its attack. *J Endocrinol* 1939; 1: 56–64.
15. Kinsell LW, Michaels GD, Li CH, Larsen W. Studies in growth. I. Interrelationship between pituitary growth factor and growth promoting androgens in acromegaly and gigantism. II. Quantitative evaluation of bone and soft tissue growth in acromegaly and gigantism. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1947; 8: 1013–1036.
16. Utiger RD, Parker ML, Daughaday WH. Studies on human growth hormone: a radioimmunoassay for human growth hormone. *J Clin Invest* 1962; 41: 254–261.
17. Glick SM, Roth J, Yalow RS i wsp. Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature* 1963; 199: 784–787.
18. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonalny controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825–836.
19. Daughaday WH, Salmon WD Jr, Alexander F. Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 743–758.
20. Daughaday WH, Hall K, Raben MS i wsp. Somatomedin: proposed designation for sulfation factor. *Nature* 1972; 235: 107.
21. Furlanetto RW, Underwood L, van Wyk JJ i wsp. Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. *J Clin Invest* 1977; 60: 648–657.
22. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 1968; 47: 2079–2090.
23. Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968; 83: 783–790.
24. Ling N, Burgus R, Rivier J i wsp. The use of mass spectrometry in deducing the sequence of somatostatin — a hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of growth hormone. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1973; 50: 127–133.
25. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P i wsp. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982; 218: 585–587.