



## ACROMEGALIA e GIGANTISMO

Autore: Dott.ssa Lavezzi Elisabetta

### DEFINIZIONE

Il termine acromegalia deriva dalla lingua greca e significa letteralmente estremità ( **akros**) grandi ( **megas**). Si tratta di una sindrome clinica, che si determina dopo anni di prolungata esposizione dell'organismo a elevati livelli circolanti di **ormone della crescita o growth hormone (GH)** e del suo mediatore periferico: l'insulin like growth factor tipo 1 ( **IGF-1** o **somatomedina C**). E' una malattia cronica debilitante, caratterizzata dall'ingrossamento di piedi, mani, lingua e ossa del volto e dall'organomegalia, cioè dall'aumento di volume di organi interni (cuore, fegato, tiroide, intestino, rene..).

La prima descrizione della patologia acromegalica risale a Giovanni Verga che nel 1864, la denominò "prosopectasia" (dal greco: prospon: faccia e ektasis: allargamento, stiramento) descrivendo lo scheletro di una donna presente al museo anatomico di Modena caratterizzato da uno spiccato prognatismo. Verga, però, non ne aveva capito la causa, che invece fu suggerita nel 1886 dal francese Pierre Marie, il quale descrisse due casi con la medesima connotazione clinica: osservò visceromegalia e allargamento della sella turcica in due autopsie di pazienti e definì tale condizione "acromegalia". Marie però non poté attribuire con certezza all'ingrandimento ipofisario la causa dell'acromegalia. Alcuni anni più tardi, alcuni collaboratori dello stesso Pierre Marie e successivamente nel 1909 l'americano Harvey Cushing descrissero in alcuni pazienti acromegalici una sella turcica allargata contenente un'ipofisi con diametro variabile ma con volume invariabilmente aumentato.

Nelle foto che seguono alcuni esempi di acromegalici che si può dire abbiano segnato la storia: dal famoso Golia, ai meno famosi Robert Waldow e l'acromegalica descritta da Pierre Marie.

### INCIDENZA e MORTALITÀ

L'acromegalia ha un'incidenza annua di 3-4 casi per milione di abitanti, ma la prevalenza riportata di 40 casi per milione è in realtà sottostimata per la tardività della diagnosi e il misconoscimento sul territorio. Qualche autore infatti ne riporta un'incidenza fino a 90 casi per milione di popolazione.

La patologia viene diagnosticata dopo circa 7-9 anni dall'insorgenza e secondo alcuni autori anche dopo 10 anni a causa della paucisintomaticità iniziale della sintomatologia.

La mortalità per causa acromegalica è legata per il 60% ad accidenti cardiovascolari, per il 25% a patologia respiratoria e per il 15% circa a neoplasia.

### PATOGENESI

L'ipersecrezione ormonale è in oltre il 99% dei casi sostenuta da un adenoma ipofisario GH secernente, mentre nei restanti rarissimi casi è dovuta ad un'ipersecrezione di GHRH di origine intracranica (adenomi ipotalamici a crescita lenta, choristomi, ganglioneuromi) o extracranica, più frequentemente carcinoidi bronchiali, raramente tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale e carcinoidi timici. I tumori GH secernenti di origine ectopica sono per lo più intracranici ed originano da residui embriogenetici della migrazione verso la tasca di Rathke e la sella, mentre è stato descritto un solo caso di tumore GH-secernente extracranico (tumore insulare pancreatico).

La gran parte dei somatotropinomi sono sporadici, mentre alcuni compaiono o con un'aggregazione di tipo familiare o come componenti delle neoplasie endocrine multiple, in particolare sia nella MEN di tipo 1, sia all'interno del complesso di Carney. L'acromegalia quando non è associata ad altri tipi di alterazioni o neoplasie si parla invece di somatotropinoma familiare isolato.

Si definisce **somatotropinoma familiare isolato**, quando la presenza di 2 casi di acromegalia o gigantismo siano presenti in una famiglia che non ha fattezze né della MEN di tipo 1 né del complesso di Carney. La possibilità di avere tumori ipofisari multipli, ed in particolare tumori GH secernenti, è stata segnalata in parenti di 1° grado in singole famiglie ed è statisticamente molto bassa.

La **neoplasia endocrina multipla di tipo 1** è un disordine autosomico dominante che è caratterizzato da tumori delle paratiroidi, del sistema gastroenteropancreatico e dell'ipofisi anteriore.

La patologia più frequente è l'iperparatiroidismo con una prevalenza del 90% circa dei casi, seguito dai tumori ipofisari che sono presenti nel 45 % circa dei soggetti. Tra questi ultimi i più frequenti sono i prolattinomi (> del 50%) seguiti dai somatotropinomi presenti nel 9% soltanto dei soggetti. Nel 1997 Chandrasekharappa e altri hanno clonato il gene MEN-1 che è localizzato sul cromosoma 11q13. Il difetto genetico primario associato con la sindrome MEN di tipo 1 è la perdita del funzionamento della MEN-1, un gene onco soppressore: tale gene codifica per una proteina di 610 aa, chiamata menina, la cui funzione biologica non è ancora chiarita.

Il **complesso di Carney** è un'alterazione eterogenea caratterizzata da una trasmissione autosomica dominante: i geni sono stati mappati sul cromosoma 2p16 e sembrano coinvolti nella regolazione della stabilità genomica durante la mitosi. Ha come segni caratteristici la presenza di spotty pigmentations mucocutanea, mixomi cutanei, cardiaci e mammari, shwannomi, adenomi duttali mammari, e alterazioni endocrine. Queste ultime comprendono: primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD), che causano una sindrome di Cushing ACTH indipendente, e neoplasie ipofisarie, testicolari, tiroidee e ovariche. Sebbene la secrezione di GH e prolattina sia frequentemente anomala in questi pazienti con un'incidenza stimata comunque non superiore al 15%.

Bisogna infine ricordare come causa ereditaria, ma non familiare la **sindrome di McCune-Albright**, caratterizzata da displasia fibrosa poliostotica, chiazze cutanee caffè latte, alterazioni endocrine che comprendono pseudopubertà precoce, tireotossicosi, gigantismo/acromegalia e sindrome di Cushing. L'alterazione consiste in mosaicismo per la mutazione gsp con attivazione autonoma della adenilato ciclasi.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'acromegalia è nota essere caratterizzata da una progressiva deformazione delle connotazioni somatiche e da un ampio range di complicanze sistemiche. I pazienti si accorgono che i lineamenti del volto diventano grossolani. Il processo inizia generalmente prima dei 40 anni, ma il riconoscimento della malattia può essere molto tardivo. Si manifesta ingrandimento delle estremità con aumento della misura delle scarpe, dei guanti, necessità di allargare gli anelli o il bracciale dell'orologio, aumento della misura del cappello.

Le manifestazioni cliniche possono essere legate all' **estensione locale della massa** ipofisaria causando per lo più cefalea, difetti di campo visivo, paralisi dei nervi cranici e segni di ipopituitarismo. Molto raramente si assiste a rinoliquorrea e ostruzione nasale quando la crescita dell'adenoma è per lo più verso il basso. Ma la maggior parte delle complicanze sono legate all' **ipersecrezione di GH** causando organomegalia, alterazioni cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, ossee.

La cefalea: a localizzazione aspecifica (retroorbitaria, al vertice, occipitale), più accentuata al risveglio, risponde ai comuni antidolorifici. Dipende dallo stiramento della dura madre del diaframma della sella. In caso di tumori estesi a livello sovraipofisario con compressione del forame di Monro o dell'acquedotto di Silvio si può arrivare ad avere ipertensione endocranica con i segni associati di vomito ed edema della papilla.

I difetti del campo visivo dipendono dalla localizzazione anatomica del chiasma, dal decorso dei nervi ottici e dal grado di compressione o stiramento degli stessi.

I difetti campimetrici, di solito, insorgono gradualmente con conseguenti meccanismi di adattamento, tipo modificazioni dei movimenti del capo per mantenere la visione. Questo ritarda la diagnosi. Nelle lesioni che coinvolgono il chiasma si manifesta emianopsia bitemporale che progredisce in senso orario a destra e in senso antiorario a sinistra. Generalmente l'acuità visiva è normale. La presenza di emianopsia può determinare difficoltà nella guida (nella visione laterale) e nel parcheggiare la macchina.

I pazienti lamentano inoltre difficoltà nell'esecuzione di compiti fini come infilare l'ago o tagliare le unghie. Si può manifestare inizialmente con una ridotta percezione dei colori.

L'atrofia della papilla è un segno tardivo. Si associa con importante perdita di acuità visiva.

La paralisi dei nervi cranici si manifesta quando il tumore presenta crescita laterale verso il seno cavernoso ove passano il III, IV, VI nervo cranico e la branca oftalmica e mascellare del V. I sintomi sono costituiti da ptosi palpebrale, diplopia o parestesie facciali.

L' ipopituitarismo è per lo più legato ad un danno da schiacciamento delle linee cellulari contigue all'adenoma. La linea cellulare più facilmente danneggiata è quella gonadotropino-secerne, seguita dalla GH secerne. Le più resistenti sono le linee tireotropino e corticotropino-secerne. Non sempre tale ordine di perdita funzionale è rispettato.

Il deficit di gonadotropine si associa in epoca pre-puberale a mancato sviluppo o a blocco dello sviluppo puberale. In età adulta si manifesta con perdita di libido in ambedue i sessi ed irregolarità mestruali fino all'amenorrea nella femmina ed impotenza nel maschio.

A questi si associano atrofia mammaria ed osteoporosi nella donna e riduzione di caratteri sessuali secondari e della massa muscolare ed osteoporosi nel maschio.

Il deficit di tireotropina si manifesta con sintomi meno marcati che nell'ipotiroidismo primitivo: astenia, intolleranza al freddo e stitichezza.

Il deficit corticotropinico si manifesta anch'esso con astenia, anoressia, ipotensione ortostatica, perdita di peso, perdita della peluria nelle aree androgeno-dipendenti. Nell'ipocorticismismo di origine centrale di solito la

secrezione di aldosterone viene risparmiata. Di pari non si manifesta l'iperpigmentazione cutanea tipica del morbo di Addison.

Le altre manifestazioni cliniche dell'acromegalia dovute ad una ipersecrezione di GH comprendono:

**- cardiomiopatia acromegalica**

Nella teorica assenza di altre alterazioni cardiache, il coinvolgimento cardiaco si definisce cardiopatia acromegalica. Questa alterazione fu descritta per la prima volta da Huchard nel XIX secolo. La cardiopatia acromegalica interessa circa il 70-90% dei pazienti affetti da acromegalia con lunga durata di malattia, questa alterazione è però presente già nelle prime fasi di malattia, come si evidenzia nei pazienti sottoposti a brevi esposizioni ad elevati livelli di GH. Nei giovani pazienti con acromegalia di recente insorgenza, si evidenziano: aumento della massa ventricolare sinistra, miglioramento della performance cardiaca a riposo e decremento durante lo sforzo fisico con un riempimento ventricolare sistolico normale o lievemente alterato. Gli ormoni somatotgenici hanno un ruolo chiave per lo sviluppo e trofismo cardiaco e l'eccesso/difetto di GH/IGF 1 può indurre alterazioni strutturali e funzionali cardiache.

I recettori per il GH e l'IGF-1 sono soppressi nei miociti cardiaci, l'IGF-1 causa ipertrofia nei cardiomiociti dei ratti trattati e ritarda l'apoptosi dei cardiomiociti. Il GH e l'IGF-1 giocano un ruolo diretto sulla contrattilità del miocardio, aumentando il contenuto di calcio intracellulare e la sensibilità delle proteine contrattili dei cardiomiociti al calcio. Inoltre, il GH, induce l'espressione dell'oncogene c myc e di altri fattori di crescita e stimola a livello cardiaco la trascrizione dell'mRNA per l'IGF-1 che, a sua volta interagisce con il proprio specifico recettore cardiaco, mediando così la crescita e l'aumento di contrattilità dei miociti e l'espressione di geni muscolo specifici. La valutazione istologica miocardica mostra fibrosi interstiziale e infiltrazione linfocitaria del miocardio. Queste complicanze si sviluppano attraverso tre successivi steps, che verranno ridiscussi di seguito e sono: 1) un'iniziale ipertrofia biventricolare che conduce ad una sindrome ipercinetica; 2) la progressione dell'ipertrofia con la comparsa di segni della disfunzione diastolica e il peggioramento della funzione sistolica durante l'esercizio, 3) allo stadio finale disfunzione diastolica e peggioramento dei segni di cardiopatia ischemica.

Qui di seguito viene schematizzata la storia naturale della cardiopatia acromegalica:

- lo stadio precoce tipico dei pazienti giovani con malattia di breve durata è caratterizzato da un aumento della frequenza cardiaca associato ad un aumento della gittata sistolica. A livello ultrastrutturale l'eccesso di IGF 1 determina fenocconversione della catena pesante della miosina dall'isoforma V1, a maggiore consumo di O<sub>2</sub> e maggiore velocità di tensione e contrazione, all'isoforma V3, a minor attività ATPasica e con ridotta velocità di accorciamento. Nella cardiomiopatia acromegalica la velocità di accorciamento delle fibre miocardiche è aumentata con un ridotto consumo energetico in quanto l'eccesso di IGF 1 induce: l'aumento della formazione dei ponti tra miosina ed actina; l'aumento del rilascio di Ca<sup>++</sup> dalle cisterne terminali; l'aumento della sensibilità delle proteine contrattili del sarcomero al Ca<sup>++</sup> e il prolungamento del potenziale d'azione della cellula cardiaca che facilita l'ingresso intracellulare del calcio e migliora l'eccitazione/contrazione. L'effetto sodio ritenitivo del GH determina infine un aumento del precarico con conseguente incremento dei volumi cardiaci e quindi della portata e della gittata. Inizialmente le resistenze vascolari sono ridotte con ridotto stress telesistolico di parete del VS.

- l'ipertrofia bi ventricolare è l'alterazione più frequente nella cardiopatia acromegalica (più del 90% dei pazienti con una lunga durata di patologia), infatti prima di eseguire studi più approfonditi si associava la cardiomiopatia acromegalica unicamente alla presenza di ipertrofia biventricolare.

Sebbene prevalente l'ipertrofia del ventricolo sinistro, il ventricolo destro può essere ugualmente coinvolto. In questa fase l'eccesso di IGF 1 determina: conversione della miosina da V1 a V3; aumento dello spessore dei cardiomiociti; diffusa fibrosi interstiziale miocardica; aumento del collagene. Tutte queste alterazioni riducono le capacità viscoelastiche di ritorno e di rilasciamento delle fibre miocardiche. In questa fase si manifesta iniziale incremento delle resistenze vascolari periferiche insieme ad una maggior responsività all'angiotensina II, idro e sodioritenzione; la funzione sistolica ipercinetica, con aumento della gittata sistolica, determinerebbe la comparsa di ipertensione arteriosa.

La massa ventricolare sinistra (MVS) è un importante parametro per valutare l'ipertrofia ventricolare. E' anche da considerare inoltre la relazione tra cuore e superficie corporea per la diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra. Al fine di ridurre le interferenze dovute alla normale variazione della superficie corporea la massa ventricolare sinistra viene indicizzata alla superficie corporea elevata alla 2.7. Tutti gli studi effettuati finora sull'acromegalia hanno considerato la misurazione della massa ventricolare sinistra indicizzata per l'altezza espressa al quadrato. Questo metodo, seppure molto valido, non tiene conto della variazione della superficie corporea molto spesso presente in pazienti acromegalici. L'utilizzazione della superficie corporea elevata alla 2.7 è, ad oggi, il metodo consigliato nella valutazione di acromegalici con alterazione nell'indice di massa corporea e di nuova insorgenza.

- La disfunzione diastolica e sistolicaprovoca un ispessimento delle pareti cardiache ed è un'alterazione di frequente riscontro; tale alterazione talvolta può essere accompagnata da una dilatazione delle pareti cardiache dovuta ad un relativo incremento dei cardiomiociti per un assemblaggio in parallelo di nuove unità proteiche contrattili. Si ha quindi un'alterazione sia della funzionalità sistolica che diastolica. Il primo danno

nella fase iniziale della cardiopatia acromegalica è un'adeguata capacità di recupero. All'ecocardio color doppler si evidenzia una limitata elasticità delle fibre miocardiche, un allungamento del tempo di rilassamento isovolumetrico e se il danno è anche sistolico, un incompleto recupero del processo e una ridotta performance durante lo sforzo. Una diminuita capacità di recupero diastolica e un'alterazione della frazione di eiezione dopo lo sforzo è presente nel 73% circa dei pazienti.

- La comparsa di valvulopatie mitraliche e aortiche è evidenziata sia in fase tardiva, come riportato da Lie e Grossman, che nelle fasi precoci. Vitale, nel 2004, in uno studio ha evidenziato una maggior prevalenza delle valvulopatie sia nei pazienti con acromegalia in fase attiva che in quelli guariti da almeno un anno. Ha evidenziato la presenza di insufficienza mitralica nel 26% dei pazienti in fase attiva e nel 27% dei pazienti guariti, mentre l'insufficienza aortica moderata era presente nel 31% dei pazienti con malattia in fase attiva e si riduceva al 18% dei pazienti con remissione di patologia. Questa persistenza di patologia è verosimilmente correlata alla persistenza ipertrofica ventricolare sinistra che andrebbe continuamente valutata anche dopo remissione di malattia.

- Aritmie: non è sicuramente la parte più studiata della cardiopatia acromegalica. In generale queste alterazioni vengono valutate mediante elettrocardiogramma semplice o secondo Holter.

Non si è rilevata significativamente superiore, nel paziente acromegalico rispetto alla popolazione generale, la presenza di complessi prematuri sopraventricolari. Più frequente, rispetto alla popolazione di controllo, si è invece rivelata la presenza di battiti ectopici, fibrillazione striale parossistica, tachicardia parossistica sopra ventricolare, sindrome del nodo seno striale, tachicardia ventricolare, blocco di branca. Rodrigues ha evidenziato un'alterazione nella conduzione in almeno il 41% dei pazienti.

- Alterazioni elettrocardiografiche: Le più frequenti sono: blocco di branca destro e sinistro, blocchi atrioventricolari, alterazioni ST ed onda T, segni di ipertrofia VS. Nei pazienti acromegalici si osservano più di frequente extrasistolia, FA, TPSV, sick sinus syndrome, tachicardie ventricolari, blocchi di branca. Circa il 40% dei pazienti mostra alterazioni di conduzione. Nel 56% dei pazienti con malattia attiva sono state rilevati potenziali tardivi all'ECG rispetto al 6 % dei pazienti con malattia ben controllata e in nessuno dei controlli. La presenza di potenziali tardivi è indipendente dall'età, sesso, durata di malattia. BMI, ipertrofia ventricolare sinistra valutata ecocardiograficamente. I potenziali tardivi nei pazienti infartuati originano dall'asinchronia dell'attività elettrica nei fascicoli di muscolo sopravvissuto particolarmente ai margini della lesione infartuale. Biopsie miocardiche in pazienti acromegalici mostrano la presenza di tali fascicoli tra miociti ipertrofici e fibrosi con infiltrato cellulare.

- Danno vascolare: poco si conosce sulla coronaropatia nei pazienti acromegalici per l'invasività stessa della procedura di studio. La prevalenza di coronaropatia nella popolazione acromegalica varia tra il 3 e il 37%. Gli episodi anginosi sono descritti raramente, anche se non si può escludere la presenza di cardiopatia ischemica. Tramite studi autoptici, si assiste prevalentemente al coinvolgimento dei piccoli vasi e all'ispessimento delle pareti vasali fino al 22% dei casi. Anche se la coronarografia rappresenta la miglior tecnica di diagnosi, per la sua invasività non può essere utilizzato come test di screening, ma se ne consiglia l'esecuzione quando si ha un forte sospetto di coronaropatia.

- Ipertensione: colpisce circa 1/3 dei pazienti acromegalici, ma pochi studi ne hanno valutato la prevalenza utilizzando una misurazione della pressione su 24 ore. Generalmente non è grave e risponde bene alla terapia antiipertensiva.

I meccanismi sono diversi: sicuramente è implicato un aumento del volume plasmatico che coinvolge, probabilmente, la pompa del sodio. L'azione si estrinseca a livello renale con riassorbimento tubulare di sodio mediante stimolazione della pompa Na/K ATP asi dipendente. Il GH sarebbe inoltre in grado di indurre sintesi locale renale di IGF 1 che determinerebbe un ulteriore incremento del riassorbimento tubulare distale di sodio. La causa sicura però non è chiara, anche se sono stati considerati diversi ormoni responsabili, dall'aldosterone al peptide natiuretico alle catecolamine, si è visto che in realtà tutti questi non sono direttamente implicati nella patologia acromegalica.

Un altro meccanismo potrebbe essere l'insulino resistenza nei pazienti diabetici o con ridotta tolleranza al glucosio. Anche l'aumento della resistenza vascolare in alcuni distretti potrebbe giustificare la presenza dell'ipertensione.

### **-complicanze respiratorie**

Il 25% delle cause di morte per acromegalia è da riferirsi a cause respiratorie. In questi pazienti la mortalità per problemi respiratori è 2-3 volte maggiore che nella popolazione generale.

Possono essere coinvolti nella patogenesi tutti i tratti dell'apparato respiratorio. Di frequente riscontro sono: la deformità delle ossa facciali, l'edema e l'ipertrofia delle cartilagini della mucosa, del laringe e del faringe, l'allargamento della lingua e il collasso respiratorio dell'ipofaringe, tutti fenomeni che potrebbero essere collegati all'imbibizione edematosa dei tessuti molli e all'ipertrofia della mucosa nasale dovuta agli elevati livelli di GH e IGF-1. Non raramente si possono anche trovare polipi nasali e "riniti ormonali" definite come una congestione permanente delle mucose nasali. Tutte le alterazioni dell'apparato respiratorio superiore possono contribuire a cambiamenti di voce e russamento. Questi cambiamenti sono debilitanti soprattutto per coloro che utilizzano la voce per lavorare, come insegnanti, attori e cantanti. Anche se molto raro, l'infiltrazione e l'edema della laringe possono provocare laringocele. L'aumento sia del numero che del

volume alveolare causa la cosiddetta pneumomegalia ipotizzando quindi il coinvolgimento di fenomeni di proliferazione e differenziazione. In base a queste considerazioni è stato anche evidenziato un incremento della capacità polmonare dell'81% negli uomini e del 56% nelle donne.

La complicanza respiratoria più frequente nell'acromegalia è la sindrome delle apnee morfeiche (o sleep apnea syndrome, SAS, come definita in tutti i testi). La prevalenza di tale complicanza è aumentata in modo proporzionale con l'affinarsi delle metodiche di indagine, soprattutto con l'introduzione della polisonnografia. Si è passato da un 20-30% negli anni 80 ad un 60-80% nei giorni nostri. Si definisce sindrome delle apnee morfeiche la presenza di 5-10 episodi di apnea o ipopnea della durata di 10 secondi per ora per ogni ora di riposo notturno. Patofisiologicamente sono riconoscibili 3 tipi di sleep apnea: quella di origine centrale, l'ostruttiva e la mista. L'apnea di tipo ostruttivo, caratterizzata da ostruzione intermittente delle alte vie aeree con la normale funzionalità dei movimenti toracici e addominali è quella più frequentemente presente nei pazienti acromegalici.

La patogenesi è multifattoriale: da una parte giocano un ruolo fondamentale le alterazioni strutturali comprendenti imbizione delle mucose e deformità scheletriche, dall'altra i livelli di GH stessi hanno un effetto inibitorio diretto sui centri respiratori. Un ruolo importante è giocato inoltre dal gozzo, presente fino al 20% dei pazienti acromegalici, e dall'obesità.

L'ipertrofia dei tessuti molli determina una condizione occlusiva, cui fanno seguito maggiori sforzi della muscolatura respiratoria per superare l'ostruzione con aumento della pressione negativa intratoracica. Si ha esagerazione dei movimenti respiratori con segni di attivazione EEG, interruzione e frammentazione del pattern normale del ciclo del sonno. Diminuisce il sonno ad onde lente e la quota di sonno REM. Le alterazioni dello stato di attenzione sono direttamente correlate con l'ipossia e le alterazioni del ciclo del sonno.

#### **-complicanze metaboliche**

Il GH interagisce sia con gli effetti dell'insulina sul glucosio sia sul metabolismo lipidico, modulando la risposta dei tessuti all'insulina. Ha inoltre effetti lipolitici inducendo l'idrolisi dei trigliceridi ad acidi grassi liberi e glicerolo, influenzando la sensibilità e/o la risposta del tessuto adiposo ad agenti che influenzano la lipolisi. *Intolleranza glicemica e diabete mellito* frequentemente si associano all'acromegalia.

La prevalenza del diabete mellito nell'acromegalia varia dal 19 al 56%, mentre l'intolleranza glucidica tra il 16 e il 46%. Una lunga durata di malattia, l'età ed elevati livelli di GH predispongono allo sviluppo di un diabete complicato. L'eccesso di GH induce insulino-resistenza alterando la capacità dell'insulina di sopprimere la produzione di glucosio e la sua utilizzazione periferica.

Per quanto riguarda lo sviluppo del diabete nell'acromegalia si evidenziano 2 stadi intermedi: un primo stadio iperinsulinemico caratterizzato da una tolleranza glicemica normale o border-line con un picco insulinico dopo carico di glucosio più elevato e rapido; e uno stadio caratterizzato da una ritardata risposta insulinemica in presenza di un'alterata tolleranza glicemica. Alcuni autori descrivono un terzo stadio caratterizzato da una esagerata risposta pancreatica durante il digiuno senza un incremento aggiuntivo delle concentrazioni insuliniche dopo carico di glucosio.

La patogenesi sembra coinvolgere sia il legame tra insulina e recettori, che diminuiscono in modo proporzionale all'iperinsulinemia, che difetti post-recettoriali.

L'incidenza dell'*ipercolesterolemia* è simile a quella riscontrata nella popolazione generale, mentre l'incidenza della *ipertrigliceridemia* di tipo IV è circa 3 volte maggiore che nei controlli.

Si assiste inoltre ad un aumento di ApoE e APO A-I stimulate direttamente dal GH.

Da sottolineare inoltre un'alterazione della fibrinolisi e un aumento dell'attività del PAI-1 evidenziato nella popolazione di acromegalici; questi fenomeni concorrono con l'aumento di incidenza di patologie cardiovascolari.

La diminuzione dei livelli di GH e IGF-1 mediante trattamento con analoghi della somatostatina comporta un miglioramento dell'intolleranza glucidica e del diabete, anche se all'inizio del trattamento si può osservare un breve incremento glicemico dovuto ad una diminuita secrezione insulinica. Questo effetto è solitamente transitorio e migliora con il protrarsi del trattamento.

#### **-neoplasie**

Diverse segnalazioni sembrano evidenziare un incremento della patologia tumorale in pazienti affetti da acromegalia, anche se questa non è la principale causa di morte nei pazienti acromegalici. Tale aumentata incidenza potrebbe essere parte dello stesso trend osservato nella popolazione generale con l'aumentare della vita media.

Le neoplasie più frequentemente osservate sono quelle del colon retto, mammella, bronchi e sistema linfopoietico (quest'ultimo verosimilmente per la diminuzione del numero dei linfociti Beta e delle cellule natural killer). La neoplasia del tratto gastroenterico costituisce circa il 27% di tutte le neoplasie che coinvolgono i pazienti acromegalici, il 18% dei quali origina dal tratto colon-rettale.

Dati sperimentali in vitro mostrano come l'IGF1 sia in grado di stimolare in vitro la crescita di diverse linee cellulari di carcinoma del colon e cellule di carcinoma mammario. In cellule di carcinoma polmonare e del colon è stata dimostrata la presenza di recettori per l'IGF 1. Il GH è in grado di indurre l'espressione del c myc un protooncogene in grado di provocare alterazioni displastiche nella mucosa del colon. Sono state

evidenziate mutazioni in geni oncosoppressori come il p53 e il DDC (deleted in colon cancer). Molto più recentemente è stata evidenziata, nella mucosa del colon dei (peroxisome) pazienti acromegalici, una espressione ridotta del PPAR (peroxisome proliferators activated receptors). L'espressione di PPAR essere inversamente proporzionale ai livelli di IGF-1, suggerendo un ruolo diretto di questo fattore nell'aumentata incidenza del tumore al colon.

Elementi predisponenti sono il sesso maschile, la lunga durata di malattia e l'attività di malattia, la presenza di 3 o più skin tags, la storia familiare di carcinoma del colon, l'età maggiore di 50 aa (non tutti hanno riscontrato le stesse correlazioni). Età avanzata e sesso maschile rappresentano un fattore di rischio anche per la popolazione generale. I pazienti acromegalici presentano polipi adenomatosi del colon con frequenza maggiore rispetto ai gruppi di controllo e con maggiore frequenza i polipi sono multipli. Il rischio di sviluppare polipi del colon è maggiore nei pazienti giovani rispetto a quelli con età maggiore di 60 anni, a differenza di quanto avviene nella popolazione generale in cui il rischio aumenta con l'aumentare dell'età. La spiegazione di tale reperto può essere ricercata nella maggiore attività della malattia acromegalica nei giovani.

E' indicata l'esecuzione di una colonscopia alla diagnosi seguita da ripetizione dell'esame a cadenza biennale o triennale in quei pazienti risultati positivi per poliposi colica e a cadenza quinquennale in quelli risultati negativi. La valutazione deve iniziare intorno ai 40 anni.

#### **-patologia tiroidea**

Solitamente la patologia tiroidea acromegalica si identifica con il *gozzo multinodulare*. Un riscontro palpatorio o ultrasonografico può essere presente dal 25 al 92% dei casi, indipendentemente dai livelli di TSH. Vi è una correlazione positiva tra la durata della malattia e l'incidenza della patologia nodulare. I noduli tiroidei sono per lo più benigni, di aspetto colloidico cistico, iperplastico e adenomatoso; la patologia neoplastica invece rappresenta non più del 3,1% di tutte le neoplasie nei pazienti acromegalici (che non differenzia dall'incidenza della popolazione generale). Il tumore tiroideo predominante è il *carcinoma papillifero* che occasionalmente si presenta aggressivo.

Il gozzo nodulare è tossico nel 14% dei pazienti mentre il 6% presenta tiroidite di Hashimoto.

I meccanismi patogenetici non sono chiari: pur essendo dimostrata una capacità dell'IGF-1 di indurre in vitro una proliferazione delle cellule tiroidee TSH mediata mediante un meccanismo alternativo alla via del cAMP, non è stata trovata correlazione tra i livelli di GH e IGF 1 e la presenza di gozzo. Sembra invece esserci correlazione tra volume tiroideo e attività di malattia, il primo essendo maggiore nei pazienti in fase attiva. I dati dimostrano riduzione del volume tiroideo dopo cura della malattia acromegalica.

#### **-manifestazioni osteoarticolari**

Le manifestazioni osteoarticolari caratterizzano sicuramente il paziente acromegalico e sono le responsabili della denominazione della patologia.

Il coinvolgimento articolare e l'entesopatia sono responsabili dell'aumentata disabilità di questi pazienti e coinvolgono sia i siti assiali che periferici. Lo scheletro appendicolare coinvolge in diversi gradi più del 74% dei pazienti. In ordine di frequenza abbiamo il coinvolgimento delle articolazioni periferiche del ginocchio, spalla, gomiti e mani con presenza di gonfiore e stiffness; a seconda dell'attività di malattia è anche possibile trovare ipermotilità o limitazione dei movimenti articolari.

A livello radiologico abbiamo un precoce allargamento degli spazi articolari seguito da un più tardivo restringimento dovuto alla deposizione o alla fusione ossea. Frequentemente si riscontra la modificazione della gabbia toracica. L'ossificazione della superficie anteriore dei corpi vertebrali è molto comune. Nei casi più gravi questo processo di ossificazione può condurre alla chiusura degli spazi intervertebrali come nella DISH syndrome (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis).

Il tunnel carpale sintomatico è presente nei pazienti acromegalici con una prevalenza che varia dal 20 al 64%.

A livello renale il GH induce aumento della sintesi di colecalciferolo attraverso l'induzione dell'attività della 1 alfa idrossilasi determinando un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, e un aumento del riassorbimento tubulare dei fosfati che contribuisce all'insorgenza di iperfosforemia (20% dei casi).

Ipercalcemia (8 16% dei casi) ed ipercalciuria (30 60% dei casi) sono state attribuite oltre che ad un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio anche ad un aumento del rimodellamento osseo. Frequente il riscontro di calcoli renali da ipercalciuria (6 12% dei pazienti). I livelli di PTH sono normali. Si osserva un aumento degli indici di sintesi e riassorbimento osseo indicativi di aumentato turnover osseo.

Il GH e l'IGF-1 promuovono l'incremento sia della deposizione ossea che del riassorbimento a livello corticale, pure se i dati riferibili alla massa ossea sono ancora controversi anche in relazione ai differenti siti ossei investigati. Nei pazienti acromegalici si osserva aumento della massa corticale ossea. Studi che suddividono i pazienti in base alla presenza o meno di ipogonadismo mostrano che nei pazienti ipogonadici i valori della massa ossea nel tessuto trasecolare sono simili a quelli della popolazione controllo, questo dato suggerisce che l'eccesso di GH e IGF-1 induce un incremento della densità dell'osso corticale indipendentemente dalla funzione gonadica mentre l'ipogonadismo sembra cointeragire con gli effetti anabolici del GH sull'osso trasecolare.

## **DIAGNOSI**

La valutazione del paziente acromegalico prevede la valutazione basale e dopo test di stimolo dell'asse GH-IGF-1.

Le valutazioni basali comprendono il dosaggio di GH e IGF-1. Un dosaggio random di GH inferiore a 0.40g/l associato a livelli di IGF-1 nel range di normalità per sesso ed età e in assenza di altra patologia permette di escludere la diagnosi di acromegalia. Se uno o entrambi i parametri sono alterati, o vi è un forte sospetto di alterazione, è opportuno eseguire un test di soppressione dopo carico orale di glucosio (OGTT: oral glucose tolerance test) con 75 g di glucosio. Il test va effettuato al mattino a digiuno: dopo aver somministrato 75 g di glucosio si debbono eseguire prelievi per GH e glicemia ogni 30' per almeno 2 ore. La mancata soppressione del GH sotto ad g/l assieme a elevati livelli di IGF-1 per sesso ed età, indica presenza di patologia. Un aumento paradossale dei valori di GH durante il test non è indicativo di una maggior aggressività di malattia. Delle risposte falsamente positive si possono ritrovare nei soggetti adolescenti, diabetici, nell'anoressia nervosa, nell'insufficienza renale ed epatica, mentre falsi negativi (normale soppressione del GH) sono riscontrabili in quei pazienti acromegalici con bassi livelli circolanti di GH. Risulta abbastanza semplice l'interpretazione di questi dati se valutati anche i valori di IGF-1 e la clinica del paziente. Con l'introduzione di metodiche molto più sensibili per la misurazione del GH, è stato proposta una diminuzione dell'inibizione del cut-off del GH dopo OGTT, ma per ora non vi è ancora un consenso.

La soppressione del GH dopo OGTT assieme al dosaggio di IGF-1 sono ormai considerati i più importanti parametri per la diagnosi e il follow-up della patologia, perché si sono dimostrati essere molto sensibili e specifici e ben riproducibili.

In passato altri test venivano utilizzati per la diagnosi come il TRH, il GHRH, il GnRH, o la valutazione della secrezione spontanea giornaliera di GH, ma, in realtà, non aggiungono alcun tipo di informazione ai semplici test sopra proposti.

Poiché dal 50 al 70% dei pazienti acromegalici presenta alla diagnosi una risposta paradossa al test con TRH, questo parametro, potrebbe avere un senso diagnostico se utilizzato come parametro di confronto per eventuale persistenza di patologia nei pazienti sottoposti ad adenectomia ipofisaria.

#### **Complemento diagnostico mediante radiologia**

L'esame di prima scelta risulta essere ormai la RMN della regione ipotalamo ipofisaria eseguita in modo dinamico e con mezzo di contrasto. La metodica dinamica prevede l'esecuzione di sezioni in basale e subito dopo l'iniezione del mdc. Questa sfrutta il fatto che il circolo arterioso della parte sana dell'ipofisi è più efficiente e il tessuto sano si impregna più rapidamente rispetto a quello tumorale che appare così come un'area ipodensa/ipointensa. Parimenti il tessuto tumorale cede il contrasto più lentamente rispetto al tessuto sano e pertanto la lesione tumorale appare iperdensa/iperintensa nelle immagini tardive (ottenute dopo circa 20 min dall'iniezione del mdc).

La valutazione mediante RMN è importante anche per quanto concerne la valutazione della compressione del chiasma ottico e l'invasione del seno cavernoso. L'utilizzo della TAC è invece un completamento pre operatorio per una miglior valutazione del tessuto osseo.

## **TERAPIA**

La terapia dell'acromegalia ha come scopo la guarigione completa mediante asportazione totale dell'adenoma ipofisario, ove non è possibile la soluzione chirurgica, l'utilizzo della terapia medica mira alla normalizzazione o al miglioramento dei livelli plasmatici di GH e IGF-1 e alla prevenzione delle complicanze a lungo termine dovute ad una ipersecrezione somatotropa.

Le terapie attualmente utilizzate comprendono: l'approccio chirurgico, la radiochirurgia e la terapia medica. La terapia chirurgica, quando l'adenoma è ben circoscritto si effettua per via transnasosfenoidale. Il successo dell'intervento si aggira tra il 61 e il 91% dei microadenoma (adenomi con diametro inferiore al cm) quando si viene indirizzati ad un team di chirurghi esperti, molto inferiore (meno del 50%) per i macroadenomi soprattutto quelli con invasione extrasellare. Molto raro è l'approccio per via transcranica, mentre attualmente sta aumentando la tecnica endoscopica.

La radioterapia convenzionale frazionata è stata utilizzata per lungo tempo allo scopo di controllare l'ipersecrezione di GH e IGF-1 nei residui di adenoma ipofisario, anche se rimane controversa la metodica selezione dei pazienti in grado di essere sottoposti a tale metodica per l'elevato numero di effetti collaterali. La radiochirurgia stereotassica ha sicuramente dei vantaggi sulla radioterapia convenzionale, in quanto permette di includere pazienti con residui o recidive di adenomi ipofisari che siano già stati precedentemente trattati o meno con radioterapia convenzionale. Il lungo follow up richiesto da tali metodiche e spesso l'associazione con la terapia medica costituiscono sicuramente un fattore limitante.

Queste metodiche sono riservate agli adenomi per cui è possibile un'ottima localizzazione mediante le diagnostiche imaging quali RMN e TC.

La terapia medica si avvale di diverse molecole: i dopamino agonisti, gli analoghi della somatostatina e gli antagonisti del recettore del GH. I dopamino agonisti possono essere somministrati oralmente, sono molto meno costosi delle altre molecole ma sono efficaci solo in un numero selezionato di pazienti che includono anche quelli che hanno le IGF-1 solo modestamente elevate prima del trattamento. E' molto importante sottolineare come questi farmaci abbassino non solo i livelli di GH ma anche di prolattina. Non c'è consenso

sul fatto che tutti i pazienti dovrebbero essere trattati per un periodo anche con questi farmaci. Qualcuno sostiene che gli elevati livelli di PRL pretrattamento incrementino le chances di risposta, ma gli studi esistenti sono contraddittori. Gli analoghi della somatostatina costituiscono indubbiamente il gold standard della terapia medica. Studi a lungo termine dimostrano l'efficacia e la sicurezza di tali molecole. La loro capacità di normalizzare il GH e l'IGF-1 permette di ottenere sia un miglioramento della sintomatologia che il controllo della crescita dell'adenoma. La modificazione della dose di somministrazione o dell'intervallo tra un'iniezione e l'altra è possibile farla dopo 3 mesi di trattamento. I livelli di IGF-1 continuano a scendere nel tempo, mentre la dimensione dell'adenoma si può ridurre in 2 o più anni dall'inizio della terapia. Questi farmaci quando funzionano sono molto efficaci, ma consentono di normalizzare l'ipersecrezione ormonale in circa il 50-70% dei pazienti acromegalici. In un'altra quota non trascurabile di pazienti si riesce a ottenere un discreto controllo biochimico, ma quest'ultimo risulta incompleto rispetto agli attuali criteri di cura. Esistono evidenze sperimentali che dimostrano come la secrezione di GH non sia regolata da un solo recettore, ma piuttosto dall'interazione di più recettori. In particolare per avere una soppressione somatostatina mediata della secrezione del GH sembra necessaria l'attivazione combinata dei sottotipi recettoriali 2 e 5. Questa osservazione suggerisce che l'impiego di agonisti chimerici in grado di agire contemporaneamente su entrambi i recettori della somatostatina potrebbe fornire migliori risultati terapeutici. Più recentemente sono stati inoltre sperimentati farmaci ad azione chimerica in grado di interagire contemporaneamente sia con i recettori somatostatinerfici sia con quelli dopaminergici. Questi farmaci sembrano avere un'efficacia terapeutica circa 100-1000 volte superiore ai singoli analoghi della somatostatina e ai farmaci dopaminergici rappresentando quindi una reale speranza per migliorare i risultati della terapia dell'acromegalia. Una menzione a parte nel trattamento della patologia acromegalica la merita sicuramente un nuovo farmaco: il Pegvisomant. Pegvisomant è un analogo ("pegilato") dell'ormone della crescita umano prodotto mediante ingegneria genetica. Il Pegvisomant è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli antagonisti del recettore dell'ormone della crescita. Il farmaco si lega ai recettori per l'ormone della crescita (GH), impedendo il legame dell'ormone endogeno. Questo legame interferisce con la trasduzione del segnale intracellulare dell'ormone della crescita. L'inibizione dell'azione del GH porta ad una riduzione della produzione di IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor di tipo 1) così come di altre proteine plasmatiche responsive all'ormone della crescita quali l'IGF-1 "free", l'ALS ( subunità acido labile di IGF-1) e l'IGFBP3 (Insulin-Like Growth Factor binding protein 3). L'impiego del farmaco è riservato a pazienti in cui l'intervento chirurgico, la radioterapia o il trattamento farmacologico di prima scelta non ha dato risultati soddisfacenti. Somministrato per via sottocutanea, ha una emivita media di circa 6 giorni sia dopo somministrazione singola che dopo dosi multiple. La via di eliminazione non è nota. Una dose iniziale di 80 mg di pegvisomant deve essere somministrata per via sottocutanea sotto controllo Medico. Successivamente devono essere somministrati una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea 10 mg di prodotto o più in base ai livelli serici di IGF-I. Per ora il trattamento farmacologico con Pegvisomant ha dato buoni risultati con un'ottima tollerabilità del farmaco e scarsi effetti collaterali, anche se non vi sono ancora studi sufficientemente lunghi che ne descrivano gli effetti nel lungo termine.

**Dott.ssa Lavezzi Elisabetta**  
**Dott.ssa Fatti Letizia**  
**Dott.ssa Moro Mirella**  
**Prof. Cavagnini Francesco**

**Ambulatorio dell'Acromegalia** , (Dott.ssa Fatti Letizia), Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano, Milano.

#### **Bibliografia:**

1. Richard Sheaves, *A History of Acromegaly. Pituitary.* 1999;2:7-28
2. Soares BS, Frohman LA. *Isolated familial somatotropinoma. Pituitary.* 2004;7(2):95-101.
3. Gadelha MR, Une KN, Rohde K, Vaisman M, Kineman RD, Frohman LA. *Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):707-14.
4. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science.* 1997 Apr 18;276(5311):404-7.
5. Stergiopoulos SG, Abu-Asab MS, Tsokos M, Stratakis CA. *Pituitary pathology in Carney complex patients. Pituitary.* 2004;7(2):73-82.) (Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, Carney JA, Oldfield *Neurosurgical implications of Carney complex. J Neurosurg.* 2000 Mar;92(3):413-8.
6. Huchard H (1895) *Anatomie pathologique, lesione t trouble cardiovasculaires de l'acromegalie. J Practiciens* 9:249-250.
7. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P. & Lombardi, G. (2004) *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. Endocrine Reviews,* 25, 102-152.
8. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, Oliviero U, Sacca L. *Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):179-82.
9. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. *Cardiovascular complications in acromegaly. Minerva Endocrinol.* 2004 Sep;29(3):77-88.
10. McGuffin WL Jr, Sherman BM, Roth F, Gorden P, Kahn CR, Roberts WC, Frommer PL (1974) *Acromegaly and cardiovascular disorders. A*



prospective study. *Ann Intern Med.* Jul;81(1):11-8.

11. Deveraux RB, Reichek N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977 Apr;55(4):613-8.
12. Devereux RB, Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension.* 1987 Feb;9(2 Pt 2):1119-26.
13. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M, Lombardi G. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1518-23.
14. Surawicz B, Mangiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovasc Clin.* 1977;8(3):243-66.
15. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. (1989) Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* Sep;62(3):185-94.
16. Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JD. 1978 Lung function in acromegaly. *Q J Med.* Oct;47(188):517-32.
17. Paisley AN, Trainer PJ. Recent developments in the therapy of acromegaly. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006 Mar;15(3):251-6.
18. Mondok A, Szeifert GT, Mayer A, Czirjak S, Glaz E, Nyary I, Racz K. Treatment of pituitary tumors: radiation. *Endocrine.* 2005 Oct;28(1):77-85.
19. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thoner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):737-40.
20. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006 Mar;154(3):467-77.
21. Fatti L, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitari.* 2001 Sep;4(4):259-62

[www.endocrinologiaoggi.it](http://www.endocrinologiaoggi.it)