



PDTA PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E IL FOLLOW – UP DEL TUMORE GH E GH/PRL SECERNENTE

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine

Coordinatore: Fabio Orlandi

Comitato estensore:

Gianluca Aimaretti, Claudia Baffoni, Piergiorgio Car, Paola Cassoni, Marina Corsico,
Michele D'Aguma, Valentina Gasco, Silvia Grottoli, Cristina Mantovani, Laura Masini,
Antonio Melcarne, Gabriele Panzarasa, Paola Razzore, Francesco Zenga

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento:

Paolo Aluffi Valletti, Gianluca Aimaretti, Egle Ansaldi, Giovanni Pietro Arnone, Emanuela Arvat,
Claudia Baffoni, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Enrico Brignardello, Giovanni Canale,
Pasquale Caraci, Flora Cesario, Enrica Ciccarelli, Lorenzo Daniele, Paolo De Giuli,
Francesco Felicetti, Marco Gallo, Adriana Ginardi, Roberta Giordano, Silvia Grottoli,
Paolo Piero Limone, Marco Lodin, Paolo Maioli, Francesca Maletta, Paola Migliora, Alfredo Muni,
Anna Nelva, Salvatore Oleandri, Cristina Ondolo, Loredana Pagano, Nicola Palestini,
Renato Parente, Riccardo Emanuele Pellerito, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Mirco Pultrone,
Francesco Quaglino, Alberto Ravera, Paola Riella, Maura Rossi, Giuseppe Saglietti,
Daniela Sansone, Roberto Saracco, Maria Scatolini, Antonio Scotti, Pietro Benedetto Soardo,
Raffaele Sorrentino, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Ornella Testori, Marco Volante,
Remo Zanchetta, Francesco Zenga

L'adenoma ipofisario GH o GH e PRL secernente, rappresenta la causa più frequente di una condizione patologica nota come acromegalia, che si caratterizza per un'ipersecrezione cronica di ormone della crescita, e conseguentemente di IGF-I, che si verifica dopo che si è determinata la saldatura delle epifisi delle ossa lunghe. Si parla invece di gigantismo quando l'ipersecrezione di GH insorge prima della fusione delle epifisi ed è quindi in grado di provocare anche un accrescimento lineare delle ossa lunghe.

PATOGENESI

Analogamente ad altri disordini neuroendocrini l'adenoma GH secernente potrebbe essere il risultato di una crescita autonoma di alcune cellule somatotrope neoplastiche od essere favorito nella sua evoluzione da un'alterazione primaria della neuroregolazione ipotalamica.

Ad oggi sono state portate molte prove a favore di una patogenesi sia ipotalamica sia ipofisaria, ma nessuna di queste sembra dirimente. A favore di un'origine primitivamente ipofisaria è stato documentato che in circa il 40% degli adenomi GH secernenti è presente una mutazione della proteina G-stimolatoria dell'adenilato-ciclastasi.

Come per gli altri adenomi ipofisari si distinguono micro-adenomi ($\varnothing < 1$ cm) e macro-adenomi ($\varnothing > 1$ cm).

Più frequentemente l'adenoma GH secernente è un macro-adenoma (70% dei casi). Raramente l'acromegalia/gigantismo è sostenuta da una secrezione ectopica di GHRH o GH.

FISIOPATOLOGIA

L'ipersecrezione di GH esercita i suoi effetti fisiopatologici in parte incrementando la sintesi epatica ed extraepatica di IGF-I e in parte mediante un'azione diretta a livello periferico.

Gli elevati livelli di IGF-I determinano, infatti, alcuni effetti anabolici responsabili delle caratteristiche alterazioni a carico delle strutture ossee e cartilaginee, delle parti molli e dei visceri, per un prevalente aumento della componente connettivale.

Il GH esercita invece un effetto direttamente lipolitico ed inibitorio sull'utilizzo dei carboidrati (azione controinsulare) con conseguente insulinoresistenza, risposta iperinsulinemica e, in un secondo tempo, ridotta tolleranza ai carboidrati fino alla comparsa di un diabete mellito conclamato quando si verifica l'esaurimento della risposta insulinemica.

L'iperprolattinemia, che si riscontra in circa il 30% dei pazienti affetti da acromegalia/gigantismo, può essere dovuta sia alla presenza di un tumore misto (GH/PRL secernente) sia ad un'alterazione delle connessioni ipotalamo-ipofisarie ad opera del tumore.

SINTOMATOLOGIA DIPENDENTE DALL'IPERSECREZIONE DI GH/IGF-I

In conseguenza degli effetti anabolici del GH e dell'edema dei tessuti molli, si osserva un graduale accrescimento delle mani e dei piedi, che costringe il paziente a cambiare la misura degli anelli e delle scarpe, e la comparsa delle caratteristiche alterazioni facciali (prominenza delle bozze frontali, prognatismo, allargamento del naso, macroglossia e diastasi interdentaria).

Si possono inoltre riscontrare alcune tipiche alterazioni a carico del sistema nervoso, dell'apparato osteoarticolare, del sistema muscoloscheletrico, dell'apparato tegumentario, della tiroide e dei diversi visceri.

Molti pazienti sviluppano polipi del colon, occasionalmente carcinomi.

Le alterazioni cardiovascolari sono frequenti ed includono la cardiomiopatia ipertrofica e la disfunzione diastolica (cardiomiopatia acromegalica).

E' infine possibile la comparsa di insufficienza cardiaca.

Queste alterazioni possono associarsi ad ipertensione arteriosa, aritmie, processi arteriosclerotici, deficit respiratori secondari a deformità della gabbia toracica (cifosi ed aumento del diametro antero-posteriore) e sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

L'ipersecrezione somatotropa si caratterizza per un quadro di insulinoresistenza con intolleranza ai carboidrati o diabete mellito in circa la metà dei pazienti.

La comparsa delle manifestazioni acromegaliche è subdola, così che esse vengono generalmente rilevate anche dopo 5-10 anni dall'esordio della malattia.

Oltre ai classici sintomi e segni dell'acromegalia dovuti all'ipersecrezione cronica di GH, qualora vi sia anche un incremento dei livelli di PRL, da adenoma misto GH/PRL secernente o da deconnessione ipotalamo-ipofisaria da parte di adenoma GH secernente, possono manifestarsi i sintomi dipendenti dall'iperprolattinemia per i quali si rimanda al PDTA specifico.

SINTOMATOLOGIA SECONDARIA AGLI EFFETTI COMPRESSIVI DELLA NEOPLASIA IPOFISARIA

Analogamente ad altre neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria, nei pazienti con macroadenoma si può osservare la sintomatologia riferibile all'espansione tumorale, rappresentata prevalentemente da cefalea, difetti del campo visivo, sindrome del seno cavernoso, deficit secretivi degli altri ormoni dell'ipofisi anteriore (gonadotropine, TSH, ACTH).

DIAGNOSI (FLOW CHART 1)

La diagnosi di acromegalia si basa sulla determinazione dei livelli di IGF-I basali e di GH durante test di inibizione con OGTT 75 gr.

Nei pazienti con sospetto di acromegalia (pazienti con alterazioni facciali e acrali suggestive di malattia o la copresenza di complicanze tipiche di malattia acromegalica come diabete mellito, sindrome tunnel carpale, ipertensione, iperidrosi, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, severa osteoartrite o nei pazienti con nota lesione ipofisaria) è indicato in prima battuta il dosaggio dei livelli di IGF-I. In assenza di condizioni in grado di ridurre i livelli circolanti (Tab 1) IGF-I rappresenta il parametro di screening di malattia acromegalica più affidabile.

Nei pazienti in cui i livelli di IGF-I dovessero risultare elevati per limite d'età, o dubbi, è necessario procedere a test di conferma mediante esecuzione di OGTT 75 gr con determinazione dei livelli di GH (nadir del GH $\geq 1 \mu\text{g/l}$ con le metodiche di dosaggio attualmente disponibili su larga scala o nadir del GH $\geq 0.4 \mu\text{g/l}$ con metodiche di dosaggio ultrasensibile confermano la diagnosi).

In caso di conferma di malattia acromegalica è necessario procedere a studio morfologico della regione ipotalamo-ipofisaria mediante RMN con mdc; qualora la RMN sia controindicata si procederà a studio TC.

In presenza di adenoma ipofisario che raggiunge la zona chiasmatica è indicata esecuzione di campo visivo.

In caso di adenoma ipofisario GH (sia micro che macro) è buona norma procedere sempre alla determinazione dei livelli di PRL (2-3 determinazioni ormonali a distanza di 20-30 minuti durante infusione lenta di soluzione fisiologica) e dei livelli di α -subunità, che costituiscono le due co-secrezioni di più frequente riscontro nei casi di adenomi misti. E' inoltre indicato lo studio della residua funzione ipofisaria mediante valutazione basale ed eventuali test dinamici (vedi PDTA specifico).

La malattia acromegalica è inoltre una malattia sistemica, spesso complicata da numerose comorbidità legate all'eccesso di GH/IGF-I. Alla diagnosi diventa pertanto essenziale procedere ad una valutazione delle possibili comorbidità/complicanze di malattia associate al fine di impostare adeguato trattamento e programma di follow-up (vedi Tabella 1 e follow-up di complicanze di malattia).

TERAPIA (FLOW CHART 2, SINOSI 1)

Il trattamento dell'adenoma GH e GH/PRL secernente può essere chirurgico, farmacologico ed eventualmente radiante.

L'obiettivo primario del trattamento è la guarigione definita come la normalizzazione dei livelli di GH ed IGF-I e l'assenza di lesione ipofisaria.

Obiettivi vicari sono il buon controllo ormonale, controllo della sintomatologia correlata, controllo dell'evoluzione o comparsa delle co-morbidità, regressione o stabilità della lesione ipofisaria, normalizzazione del rischio relativo di mortalità, miglioramento della qualità di vita, preservazione della funzione ipofisaria residua.

Il trattamento di prima scelta

- 1) **Il trattamento chirurgico** di adenomectomia per via transfenoidale rappresenta il trattamento di prima scelta in tutti i casi di adenoma ipofisario con sintomatologia compressiva (deficit campimetrico o sindrome del seno cavernoso) ed in tutte le condizioni di emergenza clinica (apoplessia ipofisaria, ipertensione endocranica). In considerazione dell'elevata probabilità (70%) di guarigione (8-9) il trattamento neurochirurgico è indicato come terapia di prima scelta nei casi di lesione ipofisaria di dimensioni contenute (microadenoma o macroadenoma incluso all'interno della sella), in soggetti giovani ed in assenza/scarsa presenza di complicanze sistemiche. Infine costituisce indicazione a trattamento chirurgico in prima linea la scelta del paziente adeguatamente informato sul tipo di intervento, sulle complicanze e sulle percentuali di riuscita in particolare nei centri dedicati alla patologia ipofisaria.
- 2) **Il trattamento farmacologico** di prima linea è rappresentato dagli analoghi della somatostatina (SSA) associati o meno a terapia con D2 agonisti (essenzialmente cabergolina).

Tale opzione è riservata in prima linea a tutti i casi che presentano controindicazione all'approccio chirurgico o a quei casi in cui l'approccio chirurgico non risulterebbe risolutivo (macroadenomi ipofisari con estensione nel seno cavernoso - gradi 3 e 4 di Knosp - o con estensione sovrasellare non regolare, in assenza di sintomatologia compressiva). Infine costituisce indicazione a trattamento farmacologico in prima linea la scelta del paziente adeguatamente informato sul tipo di intervento, sulle complicanze e sulle percentuali di riuscita in particolare nei centri dedicati alla patologia ipofisaria.

Il trattamento di **seconda scelta**

- 1) **Il trattamento chirurgico** di adenomectomia per via transfenoidale rappresenta il trattamento di seconda scelta nel paziente acromegalico che abbia dimostrato una resistenza od intolleranza al trattamento farmacologico utilizzato in prima linea. Inoltre il trattamento chirurgico è indicato in tutti i casi in cui la lesione adenomatosa ha mostrato tendenza all'evoluitività in corso di terapia medica. L'intervento chirurgico trova indicazione anche nei casi in cui un trattamento farmacologico di prima linea è stato in grado di determinare uno shrinkage della lesione ipofisaria, tanto da aumentare le chance di guarigione con l'approccio chirurgico. Infine costituisce indicazione all'intervento neurochirurgico in seconda linea la scelta del paziente.
- 2) **Il trattamento farmacologico** con SSA \pm D2 agonisti in seconda linea è indicato nei casi con evidenza di recidiva o persistenza di malattia dopo intervento neurochirurgico.

Il trattamento di **terza scelta**

- 1) **Il trattamento chirurgico** in terza linea deve essere considerato in tutti i casi di recidiva/persistenza di malattia in pazienti già precedentemente sottoposti ad intervento neurochirurgico ed in tutti i casi che abbiano mostrato una evoluitività della lesione durante precedenti schemi terapeutici.
- 2) **Il trattamento farmacologico** di terza linea prevede l'utilizzo, oltre che di SSA e D2 agonisti, già impiegati in prima e seconda linea, anche del GH antagonista. Le tre classi di farmaci possono essere utilizzate in mono, duplice o triplice terapia a seconda della risposta clinica, ormonale e morfologica ottenuta.

La terapia farmacologica in terza linea, con l'aggiunta/introduzione del GH antagonista, trova indicazione in quei casi già sottoposti ad intervento neurochirurgico (o con controindicazione all'intervento) che hanno mostrato resistenza o intolleranza al trattamento con SSA. Considerando infine il possibile effetto negativo della terapia con SSA sul grado di compenso glicemico, costituisce inoltre ulteriore criterio relativo per l'utilizzo del GH antagonista un quadro di diabete mellito di difficile compenso.

- 3) **Il trattamento radioterapico** è generalmente limitato a quei casi che presentano recidiva/persistenza di malattia dopo intervento neurochirurgico e che siano risultati resistenti/intolleranti al trattamento farmacologico con SSA \pm D2 agonisti \pm GH antagonista, abbiano presentato evolutività della lesione adenomatosa o che presentano controindicazione ad approccio neurochirurgico.

FOLLOW-UP DI MALATTIA IN CORSO DI TERAPIA (FLOW CHART 3 E 4)

Dopo trattamento neurochirurgico o radioterapico è necessario valutare la guarigione dall'acromegalia mediante la determinazione dei livelli di IGF-I, GH random e/o GH nadir durante OGTT 75 gr così come il controllo di campo visivo e RMN ipofisi; in caso di cosecrezioni, indicato controllo dei livelli di PRL e α -subunità.

Per i criteri di guarigione vedi paragrafo "Follow-up dei tumori ipofisario GH e GH/PRL secernenti guariti".

In caso di intervento chirurgico tali valutazioni andranno effettuate almeno 3 mesi dopo l'intervento.

In tale occasione sarà inoltre opportuno procedere a valutazione della residua funzione ipofisaria (basale e stimolata) volta all'identificazione di diversi gradi di ipopituitarismo iatrogeno (vedi PDTA specifico).

In caso di trattamento radioterapico il follow up di malattia verrà effettuato mediante dosaggio IGF-I ogni 6-12 mesi e quando ottenuta normalizzazione si procederà alla conferma di guarigione (PDTA specifico). E' inoltre necessario rivalutare campo visivo e RMN ipofisi ogni 12 mesi.

Se è stata impostata terapia farmacologica la valutazione ormonale seguirà le indicazioni specifiche (PDTA terapia); la possibile guarigione (PDTA guarigione) viene valutata in base ai livelli di IGF-I durante terapia (ridotti o borderline bassi) e previa sospensione del trattamento.

Nei pazienti sottoposti a radioterapia è inoltre necessario programmare periodico controllo annuale della residua funzione ipofisaria (basale e stimolata) volta all'identificazione di diversi gradi di ipopituitarismo iatrogeno (vedi PDTA specifico).

In corso di terapia medica è necessario eseguire follow-up ormonale mediante determinazione dei livelli di IGF-I e di GH **random** (eventuali plurime determinazioni ormonali a distanza di 30 minuti durante infusione lenta di soluzione fisiologica) per valutare il grado di compenso di malattia. In corso di terapia con GH antagonista è indicata la determinazione dei soli livelli di IGF-I in quanto il GH antagonista cross-reagisce con i kit di comune impiego per il dosaggio del GH che pertanto fornirebbero valori non attendibili.

In corso di titolazione del trattamento le valutazioni ormonali saranno eseguite ogni 3-6 mesi. Al raggiungimento di adeguato compenso con stabilizzazione del trattamento la valutazione ormonale potrà essere dilazionata a controlli ogni 6-12 mesi.

In caso di cosecrezione sarà opportuno procedere a periodica rivalutazione anche di PRL e/o α -subunità.

La rivalutazione morfologica ipofisaria mediante RMN (o TC se controindicata RMN) deve essere eseguita periodicamente (ogni 12-18 mesi in corso di terapia con SSA \pm D2 agonisti e ogni 6-12 mesi in corso di terapia con GH antagonista o comunque ogni qualvolta si renda clinicamente necessario).

E' inoltre necessario procedere a valutazione degli enzimi epatici, glicemia e HbA1c ogni 3-6 mesi in corso di terapia con SSA \pm D2 agonisti. In corso di terapia con GH antagonista gli enzimi epatici e la glicemia dovranno essere valutati mensilmente nei primi 6 mesi e successivamente associati a dosaggio di HbA1c ogni 6 mesi.

FOLLOW-UP DI COMPLICANZE DI MALATTIA (TABELLA 2)

L'esposizione prolungata ad elevati livelli di GH ed IGF-I, come nella malattia acromegalia, comporta lo sviluppo di una serie di complicanze a carico di diversi organi ed apparati. E' stato dimostrato che la mortalità dei pazienti affetti da acromegalia è aumentata di circa il 30% rispetto alla popolazione generale (1- 3).

Le comorbidità che contribuiscono all'aumento della mortalità includono le malattie cardiovascolari, polmonari, il diabete, mentre più dubbio è il ruolo delle complicanze neoplastiche (2, 4).

Un'appropriata diagnosi e gestione delle varie complicanze risulta pertanto essenziale per garantire un outcome favorevole anche a lungo termine per questi pazienti. In associazione ad una terapia in grado di controllare l'effetto massa legato alla neoplasia ipofisaria e ad uno stretto controllo dei livelli di GH ed IGF-I (5), un'attiva gestione delle complicanze della malattia acromegalica è in grado di migliorare la qualità della vita e di svolgere un effetto favorevole sull'outcome della malattia, migliorando la morbilità e la mortalità dei pazienti affetti da acromegalia.

La tabella 2 elenca le principali comorbidità e complicanze della malattia acromegalica che devono essere valutate alla diagnosi e la tempistica del successivo follow-up delle stesse (6). Il follow-up successivo dipende non solo da quanto evidenziato alla diagnosi, ma anche dal grado di compenso della malattia acromegalica in corso di terapia e dal tipo di terapia instaurata che può influenzare positivamente, ma anche negativamente alcune delle complicanze della malattia acromegalica (es. potenziale effetto negativo degli analoghi della somatostatina su metabolismo glucidico; potenziale effetto positivo della terapia con antagonista del recettore del GH su metabolismo glucidico; potenziale sviluppo di litiasi biliare in corso di terapia con analoghi della somatostatina; ecc).

Pertanto non è possibile indicare una tempistica di follow-up comune per tutti i pazienti.

FOLLOW UP DEI TUMORI IPOFISARI GH E GH/PRL SECERNENTI GUARITI (FLOW CHART 5 E 6)

La “guarigione” degli adenomi GH secernenti, responsabili della malattia acromegalica, è ottenibile solo con approccio neurochirurgico (NCH) o radioterapico (RT), mentre la terapia medica (SSA ± D2 agonisti ± GH antagonista) di per sé è in grado di “controllare” la malattia, ma non di determinare guarigione (1-4).

La guarigione da un adenoma GH secernente viene definita da parametri *1) biochimici, 2) morfologici e 3) clinici* (3).

1) Livelli di IGF-I di norma per limite d'età associati a livelli di GH random < 0.4 µg/dl o normale inibizione del GH al test OGTT 75 gr (nadir del GH < 1 µg/l con le metodiche di dosaggio attualmente disponibili su larga scala o nadir del GH < 0.4 µg/l con metodiche di dosaggio ultrasensibile);

Normali livelli di PRL (in caso di adenomi misti GH/PRL secernenti);

2) Assenza di residuo di lesione ipofisaria;

3) Assenza di attività clinica di malattia.

Il follow-up di un paziente con pregressa acromegalia, guarito, si basa sulla determinazione di IGF-I annuale per i primi 5 anni e in seguito ogni 3 anni fino al 15° anno. In assenza di condizioni in grado di ridurre i livelli circolanti (Tab 1) IGF-I è il migliore marcatore per documentare l'assenza di recidiva di malattia.

Qualora i livelli di IGF-I nel corso del follow-up risultassero patologici si rende necessario procedere a rivalutazione ormonale di diagnosi di attività di malattia (vedi PDTA diagnosi Acromegalia) e nel caso di conferma l'esecuzione di RMN ipotalamo ipofisi con mdc (5, 8-10). I pazienti con patologia espansiva della regione ipotalamo-ipofisaria sono spesso affetti da ipopituitarismo (per effetto massa della lesione ipofisaria sul tessuto ghiandolare sano o quale esito dei trattamenti subiti). Pertanto pazienti con acromegalia guarita potranno essere affetti da vari gradi di ipopituitarismo che necessiterà di opportuno follow-up (11) come da PDTA specifico. Nei pazienti sottoposti a RT è necessario eseguire periodicamente la valutazione della residua funzione ipofisaria per almeno 10 aa dall'inizio del trattamento; in particolare qualora non siano stati evidenziati deficit ormonali (11).

Le comorbidità della malattia acromegalica (ipertensione, diabete, dislipidemia, gozzo, ecc.) possono migliorare con la guarigione dell'acromegalia, ma non sempre regrediscono completamente (5, 8-10). Pertanto la persistenza di tali condizioni nel paziente acromegalico guarito andrà gestita secondo le linee guida relative alla singola patologia e valide per la popolazione generale.

Sinossi 1: trattamento di adenomi GH o GH/PRL secernenti

Obiettivo

Guarigione o buon controllo di malattia =
Normalizzazione secrezione ormonale
Controllo della sintomatologia correlata
Controllo evoluzione o comparsa delle co-morbilità
Regressiono o stabilità della lesione ipofisaria
Normalizzazione del rischio relativo di mortalità
Miglioramento qualità della vita
Preservazione funzione ipofisaria residua

Quale?

Terapia Prima linea

1) Chirurgica per via TNS

A chi?

Tutti gli adenomi ipofisari in presenza di lesione campimetrica o sindrome del seno cavernoso
Microadenomi ipofisari
Macroadenomi ipofisari senza invasione del seno cavernoso e con estensione sovrassellare regolare
Condizioni di emergenza (apoplessia ipofisaria, ipertensione endocranica)
Scelta del paziente
Soggetti giovani
In assenza o scarse complicanze

2) Farmacologica con SSA ± D2 agonisti

A chi?

Tutti gli adenomi ipofisari con controindicazioni a NCH
per scelta del paziente

MACRO adenomi ipofisari ad estensione latero e sovra sellare senza sintomatologia compressiva

Terapia Seconda linea:

1) Chirurgica per via TNS



A chi?

MICRO o MACRO adenomi ipofisari

se

Resistenza al trattamento farmacologico

Intolleranza al trattamento farmacologico

Evolutività in terapia medica

Dopo shrinkage SSA \pm D2 agonisti indotto della lesione ipofisaria

Scelta del paziente

2) Farmacologica SSA \pm D2

A chi?

MICRO o MACRO adenomi ipofisari post NCH

se

RECIDIVA/PERSISTENZA

Terapia Terza linea:

1) Farmacologica GH antagonista \pm SSA \pm D2

A chi?

RECIDIVA/PERSISTENZA MICRO o MACRO adenomi ipofisari post NCH

Se

Resistenti/intolleranti a SSA

DM2 di difficile compenso

2) Radioterapia

A chi?

RECIDIVA/PERSISTENZA MICRO o MACRO adenomi ipofisari post NCH

se

Resistenti/intolleranti a SSA e/o GH antagonista

Evolutività lesione ipofisaria

Controindicazioni a NCH



3) Chirurgica per via TNS

A chi?

RECIDIVA/PERSISTENZA MICRO o MACRO adenomi ipofisari post NCH

Evolutività lesione ipofisaria

Figure coinvolte

Endocrinologo

NeuroRadiologo

NeuroChirurgo

Radioterapista

Anatomopatologo

Tabella 1: condizioni cliniche causa di ridotti livelli di IGF-I

- Anoressia nervosa
- Malnutrizione
- Cirrosi epatica
- Traumi
- Stress chirurgico
- Insufficienza respiratoria
- Neoplasie
- Insufficienza renale
- Diabete mellito tipo 1 scompensato
- Terapia estrogenica

Tabella 2: follow-up di complicanze di malattia

Complicanza	Alla diagnosi	Follow-up
Alterazione del metabolismo glucidico	Glicemia a digiuno e/o OGTT 75 gr per glicemia 0' e 120'	6-12 MESI o SECONDO CLINICA
	HbA1c	6-12 MESI o SECONDO CLINICA
Alterazioni del metabolismo lipidico	Quadro lipidico	12 MESI o SECONDO CLINICA
Alterazioni cardiovascolari	ECG	ANNUALE
	Ecocardiogramma	ANNUALE Se patologico alla diagnosi o cattivo compenso ormonale
Alterazioni polmonari	Spirometria	SECONDO CLINICA
Poliposi colon	Colonscopia (> 40aa)	OGNI 3 ANNI (Se patologica alla diagnosi o cattivo compenso ormonale) ALTRIMENTI 5-10 ANNI (7)
Neoplasia mammaria	Come popolazione generale	Come popolazione generale
Neoplasia prostatica	Come popolazione generale	Come popolazione generale
Complicanze osteoarticolari	DXA (se ipogonadismo)	2-3 ANNI
	Rx scheletro (se sintomatologia per osteoartrite)	SECONDO CLINICA
Sindrome tunnel carpale	EMG	SECONDO CLINICA
Alterazioni del sonno/OSAS	Polisonnografia (se Epworth score patologico)	ANNUALE (Se patologica alla diagnosi o cattivo compenso ormonale)
Ipertensione arteriosa	Valutazione PAO ambulatoriale	AD OGNI VISITA
	o ABPM/24 h	ANNUALE
Ateromasia carotidea	EcoDoppler TSA	SECONDO CLINICA
Visceromaglia	ETG tiroide	1-2 ANNI (se struma)
	ETG addome superiore	ANNUALE (in terapia con SSA) o SECONDO CLINICA

Qualità della vita	Questionario AcroQOL/PASQ	ANNUALE
--------------------	---------------------------	---------

Tabella 3 : cause di discrepanza GH/IGF-I in acromegalia

IGF-I di norma e GH > 1 ng/ml	IGF-I patologiche e GH < 1 ng/ml
Anoressia nervosa	Pregressa RT
Malnutrizione	Problemi di dosaggio GH
Cirrosi epatica	Scarso numero di prelievi GH
Traumi	
Stress chirurgico	
Insufficienza respiratoria	
Neoplasie	
Insufficienza renale	
Diabete mellito tipo 1 scompensato	
Terapia estrogenica	

REFERENCE

- 1) Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990, 322: 966-77;
- 2) Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008, 9: 33-9;
- 3) Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93: 61-7;
- 4) Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, 355: 2558-2573;
- 5) Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99: 3933-51;
- 6) Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Starsburger CJ, Wass JAH, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013, 16: 294-302;
- 7) Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010, 59: 666-89;
- 8) Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 4: 1-44;
- 9) Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7): 3141-8;
- 10) 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, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(6): 737-40;
- 11) Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007; 369 (9571):1461-70.



Rete Oncologica Piemontese

Tumori endocrini sottogruppo ipotalamo ipofisi

REFERENTI:

Fabio Orlandi - Endocrinologia

H Gradenigo Università di Torino

fabio.orlandi@unito.it

Silvia Grottoli – S.C. Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

silvia.grottoli@unito.it

ninagro@yahoo.it

Tel: 0116334316

Componenti:

S. Grottoli - Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

P. Razzore - Endocrinologia e Diabetologia; AO Mauriziano di Torino

G. Aimaretti - Endocrinologia e Diabetologia; AOU Maggiore della Carità Novara

C. Baffoni - Endocrinologia e Diabetologia; AO Santa Croce e Carle Cuneo

V. Gasco - Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

F. Zenga - NCH; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Molinette

A. Melcarne - NCH; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Molinette

P. Car - NCH; AOU Maggiore della Carità Novara

G. Panzarasa - NCH; AOU Maggiore della Carità Novara

M. D'Agruma - NCH; AO Santa Croce e Carle Cuneo

P. Cassoni - Anatomia Patologica; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

L. Masini - Radioterapia; AOU Maggiore della Carità Novara

C. Mantovani - Radioterapia; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

M. Corsico - NeuroRadiologia; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino