

Procedure di screening e monitoraggio delle complicanze sistemiche dell'Acromegalia

Marta Ragonese, Salvatore Cannavò

Dipartimento di Patologia Umana DETEV "G. Barresi", Università di Messina, UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico "G. Martino", Messina, Italia

Autore corrispondente

Salvatore Cannavò UOC di Endocrinologia AOU Policlinico G. Martino Via Consolare Valeria, 1 98125 – Messina Tel. 0902213507

E-mail: salvo.cannavo@unime.it

Le complicanze dell'acromegalia [1] richiedono una gestione multidisciplinare e individualizzata (Tab. 1) [2-3], coerente con le ultime linee guida [4-5] e finalizzata non solo a ridurre la mortalità dei pazienti, ma anche a migliorarne la qualità di vita. Sintomatologia e qualità di vita possono essere valutate attraverso questionari specifici (PASQ e AcroQoL) che tengono conto dei diversi aspetti della malattia [6].

Complicanze osteo-articolari

L'**artropatia** è una delle complicanze più invalidanti dell'acromegalia e la degenerazione articolare progredisce a volte indipendentemente dal controllo di malattia. Nonostante il quadro radiologico differisca da quello della osteoartrite primaria, il trattamento segue le linee guida generali.

La prevalenza di **fratture vertebrali** è 3-8 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e il rischio è più elevato nei pazienti con acromegalia attiva di lunga data. L'aumentato turnover osseo, l'alterazione della struttura trabecolare e il rimaneggiamento della microarchitettura sono indipendenti dalla densità minerale ossea. Pertanto, è necessario sottoporre il paziente non solo alla densitometria (ogni 2 anni se presente osteopenia/osteoporosi), ma anche alla morfometria vertebrale mediante RX (ogni 2-3 anni se fattori di rischio per osteoporosi/presenza di sintomi).

L'ipogonadismo e il diabete mellito sono fattori di rischio indipendenti per le fratture vertebrali.

La **sindrome del tunnel carpale** è causata dall'ingrossamento del nervo mediano con conseguente ritardo di conduzione. In caso di parestesie, è opportuno eseguire l'elettromiografia, con eventuale indicazione alla decompressione chirurgica.

Complicanze endocrino-metaboliche

Un quadro di **ipopituitarismo** può derivare dalla compressione dell'adenoma sul parenchima ipofisario, dall'intervento chirurgico o dalla radioterapia. La funzione ipofisaria o la terapia sostitutiva devono essere monitorate periodicamente, anche in base alle condizioni cliniche del paziente. L'insulino-resistenza, indotta dall'eccesso di GH, porta ad alterata tolleranza glucidica o **diabete mellito** nel 30 e 50% dei pazienti. Le percentuali aumentano in caso di terapia con analoghi della somatostatina di prima (Octreotide/Lanreotide) e, soprattutto, di seconda generazione (Pasireotide). Il Pasireotide non è raccomandato in caso di diabete scompensato, a causa del rischio di iperglicemia, mentre il Pegvisomant, antagonista recettoriale del GH, migliora il controllo glicemico. Il diabete deve essere gestito come nella popolazione generale. Anche il trattamento della **dislipidemia** deve seguire le linee guida generali, con obiettivi che tengano conto della presenza di diabete e ipertensione

Complicanze cardiovascolari

L'**ipertensione arteriosa** è presente nel 30-60% dei casi di malattia attiva e dovrebbe essere gestita secondo le linee guida generali. La **cardiomiopatia** è una delle principali complicanze dell'acromegalia, valutabile alla diagnosi e annualmente, mediante studio ecocardiografico. L'**aritmia** non è molto frequente e, di solito, segue ad una condizione di cardiomiopatia. Visita

cardiologica ed ECG sono indicati annualmente. Può essere evidenziato un prolungamento del tratto QT durante terapia con Pasireotide, che quindi richiede una valutazione ECG preliminare e durante follow-up. La prevalenza di **cardiopatía ischemica** è correlata a fattori di rischio come ipertensione, dislipidemia e alterato metabolismo glucidico. È quindi indicato effettuare uno screening di rischio cardiovascolare e, annualmente, un doppler dei tronchi sovra-aortici.

Complicanze respiratorie

La **sindrome delle apnee notturne ostruttive** (OSAS) viene rilevata fin nell'80% dei pazienti di nuova diagnosi. La valutazione, che verrà effettuata annualmente, si basa sulla somministrazione di un questionario validato (Epworth sleepness scale, ESS). In caso di sospetta OSAS è indicato il monitoraggio cardio-respiratorio notturno mediante polisonnografia ed eventuale indicazione all'utilizzo di maschera con ventilazione meccanica a pressione positiva continua (C-PAP). Il trattamento farmacologico di prima linea dell'acromegalia, con normalizzazione dei livelli di GH, può ridurre il gonfiore delle mucose con miglioramento dell'OSAS e riduzione del rischio anestesilogico in caso di intervento chirurgico.

Complicanze neoplastiche

L'eccessiva concentrazione sierica di GH/IGF-I è associata all'insorgenza di polipi del **colon**. È indicato sottoporre i pazienti di nuova diagnosi alla colonscopia tradizionale e ripetere l'esame, durante il follow-up, ogni 10 anni, in caso di compenso della malattia e di assenza di altri fattori di rischio, o più frequentemente, in caso di malattia attiva, poliposi pregressa e/o familiarità per cancro del colon.

Attualmente non è indicato uno screening specifico per il cancro della **tiroide** alla diagnosi di acromegalia. Tuttavia, la valutazione ecografica della tiroide, così come dell'addome e delle pelvi, è indicata alla diagnosi e il monitoraggio, eventualmente integrato dalla valutazione citologica mediante FNAB, è opportuno in presenza di noduli tiroidei, coerentemente con le raccomandazioni valide per la popolazione generale.

Tabella 1

INDAGINE	CRONOPROGRAMMA DURANTE FOLLOW-UP
Dosaggio di PRL, FT4, Testosterone (M), Cortisolo	Annuale, soprattutto dopo eventuale radioterapia
Dosaggio della glicemia a digiuno/HbA1c	Annuale (Semestrale, se diabete mellito)
Misurazione della pressione arteriosa	Semestrale
Visita cardiologica con ECG ed ecocardiogramma	Annuale
Doppler Tronchi Sovra-aortici	Annuale
Questionario ESS (Epworth sleepness scale)	Biennale
Densitometria ossea (MOC)	Ogni 2-3 anni (se osteopenia/osteoporosi)
Radiografia rachide dorsale e lombare	Ogni 2-3 anni (se fattori di rischio per osteoporosi, cifosi o sintomi)
Pan-colonscopia tradizionale	Ogni 10 anni (o più frequentemente se malattia attiva, poliposi pregressa e/o familiarità per cancro del colon)
Ecografia tiroidea	Annuale (se presenti noduli)

Conflitti di interesse. Salvatore Cannavò ha partecipato a advisory board e attività formative organizzate per conto della azienda Pfizer s.r.l. Inoltre, la stessa azienda ha finanziato bandi per attività di ricerca di cui Salvatore Cannavò è responsabile e per cui Marta Ragonese svolge l'attività di assegnista di ricerca.

Consenso informato Non applicabile

Studi sugli animali. Non applicabile

Lecture Consigliate

1. Colao AM, Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.. (2004) Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews*, 25: 102–152
2. Giustina A, Barkan A, Beckers A et al. 2020A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 105(4):dgz096.doi: 10.1210/clinem/dgz096
3. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. (2013) A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*, 16:294-302
4. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S et al. (2014), Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3933-3951
5. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU et al. (2021) A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, 24: 1-13
6. Matta MP, Couture E, Cazals L, et al (2008) Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol* , 158: 305-310