

Handout

9° Congresso Nazionale AME

4° Congresso Congiunto AME-ANIE

Milano, 19-22 novembre 2009

AME Organizing Secretariat / Nord Est Congressi
Via Portanuova 3 / 33100 UDINE – ITALIA
ame@nordestcongressi.it



Programma e indice

Giovedì 19 novembre 2009

17.30 - 21.00: **Simposi pregressuali**

Aula Blu 1 (con AIOM)

Approccio multidisciplinare alla diagnosi e terapia dei NET pag. 16

Moderatori: Salvo Artale, Emilio Bajetta, Annamaria Colao

Il puzzle della presentazione clinica Marco Manzoni

Istologia: la guida per la gestione clinica? Mauro Papotti

Ruolo del Chirurgo Massimo Falconi

La terapia medica: il presente Franco Grimaldi

La terapia medica: il futuro Nicola Fazio

Ruolo del medico nucleare Lisa Bodei

Spot clinical cases Maria Vittoria Davì

Algoritmo per la gestione clinica Paola Tomassetti

Aula Blu 2 (con FIMMG, SNAMI, SMI)

Gestione del rischio globale nel diabete tipo 2:

il MMG chiede e lo specialista risponde pag. 28

Moderatori: Giorgio Borretta, Mauro Martini, Enzo Scafuro

Come misurare il rischio Francesco Tassone

Controllo ponderale Maurizio Lucarelli vs Claudio Taboga

Controllo glicemico Sergio Mariani vs Antonio Bossi

Controllo pressorio e nefroprotezione Salvatrice Renda vs Gianluigi Pizzi

Controllo lipidico Valerio Di Carlo vs Olga Disoteo

Controllo della coagulazione Mauro Martini vs Francesco Calcaterra

Ipogonadismo: è solo una questione di sesso? Gabriella Levato vs Giovanni Corona

Aula Gialla 1

L'endocrinologo in terapia intensiva pag. 39

Moderatori: Ernesto De Menis, Marco Faustini Fustini

Chetoacidosi Edoardo Guastamacchia

Euthyroid sick sindrome Vincenzo Giammarco

Ipocalcemia grave Maurizio Poggi

Steroidi e shock Ernesto De Menis

Aula Gialla 2

Metodologia di ricerca sulle banche dati online pag. 44

Docente: Michele Zini

Venerdì 20 novembre 2009

08.30 - 10.30: **Workshop**

Aula Rossa 1

Radioiodio e tumori della tiroide: le zone grigie pag. 48

Moderatori: Luca Giovanella, Nadia Cremonini

Trattamento ablativo: indicazioni e preparazione Mark Luster

Trattamento della malattia avanzata Daniele Barbaro

Pazienti Tg+ con imaging negative: che fare Luca Giovanella

Redifferenziazione e terapia con ¹³¹I: il punto Ettore Seregni

Raccomandazioni Nadia Cremonini

Aula Blu 1 (con AMD e SICVE)

Gestione del piede diabetico ischemico pag. 55

Moderatori: Olga Disoteo, Antonio Rampoldi

La diagnosi Alessandro Scorsone

La terapia medica Antimo Aiello

La radiologia interventistica Giancarlo Bizzarri

La chirurgia vascolare Federico Romani

Raccomandazioni Luca Monge

Aula Gialla 1

Inquadramento diagnostico del bambino con bassa statura pag. 67

Moderatori: Fabio Buzi, Marco Cappa

Definizioni ed eziologia Gianni Bona

Valutazione auxologica Fabio Buzi

Aspetti genetici Gianni Russo

Inquadramento endocrinologico Gianluca Aimaretti

Raccomandazioni Marco Cappa

Aula Gialla 2

Criticità nella terapia dei prolattinomi pag. 76

Moderatori: Roberto Attanasio, Marcella Montini

Chirurgia: quando? Marco Losa

Guarigione: come definirla? Pietro Maffei

Gravidanza: come gestirla? Enrica Ciccarelli

Dopaminergici e vasculopatie: un rischio reale? Roberto Baldelli

Raccomandazioni Roberto Attanasio

Aula Gialla 3

Hands on Neck Ultrasound: corso base di ecografia tiroidea pag. 83

Docenti: Roberto Garberoglio, Roberto Valcavi, Roberto Cesareo

11.00 - 13.00: **Simposi**

Aula Blu 1

Metabolismo calcio-fosforico nelle malattie extra-endocrine..... pag. 88

Moderatori: Maria Rosaria Ambrosio, Alfredo Scillitani

Neoplasie Francesco Bertoldo

Diabete Nicola Napoli

Nefropatie Luigi Morrone

Effetti dei farmaci osteotropi Alessandro Piovesan

Caso Clinico Salvo Artale

Aula Blu 2 (con SID)

Gestione clinica della retinopatia diabetica..... pag. 94

Moderatori: Graziella Bruno, Massimo Porta

Inquadramento e classificazione Francesco Bandello

Screening Silvano Davì

Terapia fotocoagulativa e intravitreale Rosangela Lattanzio

Terapia chirurgica Marco Codenotti

Raccomandazioni Alessandra Sforza

Aula Gialla 1 (con SIO)

Dalla fisiopatologia alla terapia dell'obesità: nuove evidenze..... pag. 102

Moderatori: Francesco Cavagnini, Fulvio Sileo

Meccanismi neuroendocrini e prospettive terapeutiche Fred Nyberg

Obesità ed ormoni tiroidei: una rivisitazione Enrico Papini

Farmaci per il trattamento dell'obesità: strategia terapeutica, sicurezza e criteri per una terapia personalizzata Gianleone Di Sacco, Fabrizio Muratori, Federico Vignati

Aula Gialla 2 (con SIEDP, SIMA)

Frontiere della terapia con GH in età evolutiva..... pag. 107

Moderatori: Giorgio Radetti, Silvano Bertelloni

Il bambino nato SGA Gabriella Pozzobon

Transizione Piernicola Garofalo

Oncologia Ettore Seregni

Caso Clinico Francesco Janni

Raccomandazioni Piernicola Garofalo

15.00 - 16.00: **Lettura Plenaria Aule Rosse**

Vitamin D: current knowledge and future perspectives..... pag. 115

Moderatori: Giorgio Borretta, Paolo Beck Peccoz

Speaker: Roger Bouillon

Handout

16.00 - 18.00: **Simposi**

Aule Rosse (con ESE)

Acromegalia: open issues..... pag. 116

Moderatori: Francesco Cavagnini, Renato Cozzi

Epidemiologia e familiarità Albert Beckers

Dubbi diagnostici Christian J Strasburger

Shrinkage tumorale e nuove prospettive terapeutiche Renato Cozzi

Esiste la guarigione? Annamaria Colao

Casi Clinici Laura De Marinis

Aula Blu 1

Diabete e gravidanza..... pag. 122

Moderatori: Matteo Bonomo, Edoardo Guastamacchia

La pianificazione del concepimento Anna Cattaneo

La gestione del diabete in gravidanza Elena Tortato

Le complicanze della gravidanza Guido Menato

La terapia con microinfusore Matteo Bonomo

Il neonato di madre diabetica Valeria Fasolato

Aula Blu 2

Procedure eco-interventistiche nella patologia tiroidea..... pag. 130

Moderatori: Claudio Pacella, Roberto Valcavi

L'alcolizzazione delle pseudocisti Rinaldo Guglielmi

La termoablazione laser dei noduli caldi Roberto Valcavi

La termoablazione con radiofrequenza Maurilio Deandrea

Casi Clinici Filomena Graziano

Ruolo attuale e prospettive future Enrico Papini

Aula Gialla 1

Opzioni terapeutiche nell'iperparatiroidismo primitivo..... pag. 139

Moderatori: Vincenzo Giammarco, Laura Gianotti

Sorveglianza clinica Laura Gianotti

Trattamento chirurgico Marco Boniardi

Terapia farmacologica Claudio Marcocci

Casi clinici Vincenzo Giammarco

Le indicazioni delle linee guida: sono conclusive? Andrea Frasoldati

19.15-20.45: **Dinner Symposia**

Aula Blu 1

Osteoporosi: chi e come trattare..... pag. 146

Moderatori: Maurizio Bevilacqua, Michele Zini

Chi trattare Roberto Cesareo

Antirassorbitivi e anabolizzanti a confronto Michele Zini

Scelta della terapia e follow-up Alfredo Scillitani

Aula Blu 2 (con SISA)

Gestione pratica dell'ipercolesterolemia pag. 151

Moderatori: Alberico Catapano, Maria Grazia Zenti

Quando trattare Alberto Blatto

Le statine e le associazioni terapeutiche Maria Grazia Zenti

Flow-chart per la diagnosi e la terapia Maurizio Averna

I nuovi orizzonti del trattamento del rischio CV: the earlier, the intensive, the better! Alberto Zambon

Aula Gialla 1

Contracezione ormonale femminile: approccio differenziato pag. 157

Moderatori: Paolo Moghetti, Vincenzo Toscano

L'adolescente Roberto Castello

La donna in preclimaterio o con fattori di rischio Paolo Moghetti

Esami preliminari e scelta della formulazione Vincenzo Toscano

sabato 21 novembre 2009

08.00 - 09.45: **Simposi**

Aule Rosse

Responsabilità civile e penale in endocrinologia pag. 164

Moderatori: Roberto Castello, Dominique Van Doorne

Il problema della medicina difensiva Vincenzo Giammarco, Enrico De Masi

Depenalizzazione dell'atto medico: mito o realtà Bruno Raggiunti, Gianfranco Iadecola

Azienda Ospedaliera ed assicurazione: amica o nemica? Ernesto Mancini

Dibattito Gianfranco Iadecola, Lara Ghermandi, Maria Cristina Motta

Aula Blu 1 (con FADOI)

Le tireopatie iatrogene pag. 170

Moderatori: Andrea Frasoldati, Marco Grandi

Amiodarone e Iodio Leone Ferrari

Litio e antiepilettici Laura Fugazzola

Interferone e immunomodulatori Paolo Zuppi

Target terapia Fabrizio Monaco

Caso Clinico Mauro Schiesaro

Aula Blu 2

Ipercortisolismo subclinico pag. 177

Moderatori: Iacopo Chiodini, Massimo Terzolo

Problemi diagnostici Giuseppe Reimondo

Diabete mellito e malattia cardiovascolare Giorgio Araldi

Coinvolgimento osseo e rischio di frattura Claudia Battista

Terapia chirurgica o conservativa: abbiamo evidenze? Iacopo Chiodini

Casi Clinici Valentina Morelli

Aula Gialla 1

Anoressia: dalla parte dell'endocrinologo pag. 184

Moderatori: Simonetta Marucci, Nicoletta Polli

Alterazioni neuroendocrine Massimo Scacchi

Approccio diagnostico Laura Dalla Ragione

Inquadramento clinico e di laboratorio Silvano Bertelloni

Gestione dell'acuzie e della rialimentazione Ettore Corradi

Casi clinici Simonetta Marucci

09.45 - 11.45: **Simposi**

Aule Rosse (Coordinamento Intersocietario)

Impiego delle risorse o formazione specialistica in endocrinologia pag. 192

Moderatori: Andrea Lenzi, Enrico Papini, Vincenzo Toscano

I problemi della formazione: le scuole di specializzazione e l'ECM Giorgio Borretta,

Andrea Lenzi, Aldo Pinchera

L'appropriatezza nelle richieste di prestazioni endocrinologiche Roberto Castello,

Francesco Romanelli

Tavola Rotonda AMD, AME, SIAMS, SID, SIE, SIEDP, SIO, Autorità sanitarie

Aula Blu 1 (con SIMeL)

Il laboratorio nel monitoraggio del compenso glicemico: laboratorista vs clinico pag. 193

Moderatori: Romolo Dorizzi, Piero Cappelletti

Glicemia Paolo Andreani vs Paolo Limone

HbA_{1c} Andrea Mosca vs Maurizio Carlini

Fruttosamina Roberto Testa vs Paola Orsini

Conclusioni Emanuele Bosi & Marco Caputo

Aula Blu 2: ore 9.45 - 10.45

Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare pag. 200

Moderatori: Emanuele Bosi, Olga Disoteco

Sindrome metabolica: dubbi e certezze Stefano Del Prato

Nuove strategie terapeutiche Emanuele Bosi

Caso clinico Gianluca Aimaretti

Aula Blu 2: ore 10.45 - 11.45

Nuove prospettive terapeutiche per acromegalia e malattia di Cushing pag. 201

Moderatori: Marco Boscaro, Renato Cozzi

Analoghi della somatostatina ad alte dosi Andrea Giustina

Pasireotide Francesca Pecori Giraldi

Caso clinico Giorgio Arnaldi

Aula Gialla 1

Challenging clinical cases tiroide pag. 206

Moderatori: Gerolamo D'Azzò, Fabrizio Monaco

Relatori: Daniele Barbaro, Leone Ferrari, Luca Persani

Aula Gialla 2

Le associazioni dei pazienti in endocrinologia..... pag. 207

Moderatori: Dominique Van Doorne, Raffaele Volpe

Immagine e comunicazione Cinzia Politi

Rapporti con le istituzioni Sergio Centobelli

Fund-raising Elio Bonfanti

Valutazione della soddisfazione dei pazienti Federica Innaimi

Incontri-evento: esperienze e prospettive Laura Zancolò

Iodoprofilassi fra educazione e intervento Daniela Agrimi

Le associazioni dei pazienti nel diabete Maria Luigia Mottes

Rapporti con le società scientifiche Paola Loli

14.30 - 15.30: **Linee guida e Focus**

Aule Rosse (con AACE-ETA)

2009 AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines..... pag. 212

Moderatori: Hossein Gharib, Lazlo Hegedus, Rolf Pashke, Enrico Papini, Roberto Valcavi, Paolo Vitti

Speaker: Enrico Papini

Aula Blu 1

GLP-1: future perspectives pag. 213

Moderatori: Giorgio Pagani, Alessandro Scorsone

Speaker: Michael Trautmann

Discussants: Francesco Calcaterra, Silvio Settembrini

Aula Blu 2

Acrostudy: sfida all'acromegalia resistente pag. 215

Moderatori: Nicola Sicolo, Laura De Marinis

Storia dell'acrostudy dall'Europa all'Italia Christian J Strasburger, Laura De Marinis

End point primario: effetti sul controllo di malattia Salvo Cannavò

End point secondari: effetti sui fattori di rischio CV Pietro Maffei

Sicurezza Roberto Atanasio

Aula Gialla 1

Challenging clinical cases in endocrinologia: iposodiemia pag. 221

Moderatori: Giorgio Borretta, Ferdinando Valentini

Casi Clinici Giorgio Borretta

Nuove prospettive terapeutiche Alessandro Peri

Handout

15.30 - 17.00: **Simposi**

Aule Rosse (con SIAMS)

La sindrome di Klinefelter..... pag. 225

Moderatori: Gianni Forti, Andrea Lenzi

Presentazione Clinica Vito Giagulli

Diagnostica Antonio Radicioni

Terapia Marco Cappa

Fertilità Vincenzo Rochira

Sessualità Andrea Ferlin

Raccomandazioni Ferdinando Valentini

Aula Blu 1

Chemioterapia e target-terapia in endocrinologia oncologica..... pag. 234

Moderatori: Gaetano Lombardi, Alfredo Pontecorvi

Carcinoma tiroideo anaplastico Alberto Baroli

Carcinoma tiroideo midollare Rossella Elisei

Carcinoma surrenalico Massimo Terzolo

Fertilità e crioconservazione dei gameti Francesco Lombardo

Raccomandazioni Roberto Baldelli

Aula Blu 2

Fisiopatologia e trattamento del diabete tipo 2:

aggiornamenti e nuove prospettive pag. 240

Moderatori: Francesco Calcaterra, Concetta Suraci

Il ruolo dell'asse incretinico nella fisiopatologia del diabete tipo 2 Agostino Consoli

La futura generazione di analoghi di GLP-1 Edoardo Mannucci

Aula Gialla 1

I test genetici nella pratica clinica..... pag. 242

Moderatori: Nadia Cremonini, Anna Pia

Glossario per l'endocrinologo Cristina Patrosso

MEN 1 e iperparatiroidismo Alberto Falchetti

Men 2 e feocromocitoma familiare Anna Pia

Deficit di 21 β -idrossilasi in gravidanza Salvatore Monti

Raccomandazioni Nadia Cremonini

18.30 - 19.45: **Simposi**

Aula Rossa (con il Club delle UEC)

Feocromocitoma tra presente e futuro pag. 252

Moderatori: Mauro Maccario, Rinaldo Lampugnani

Caso Clinico Salvatore Corsello

Inquadramento biochimico tradizionale e pitfalls diagnostici Lino Furlani

Indagini strumentali: quali innovazioni? Alberto Roghi

Chirurgia: quali progressi? Marco Boniardi

Aula Blu 1

Rene e sindrome metabolica: prevenzione della malattia cardiovascolare..... pag. 258

Moderatori: Maurizio Nizzoli, Domenico Russo

Caso Clinico Vincenzo Novizio

Rene e sindrome metabolica Raffaele Volpe

Nuove frontiere della farmacologia del RAS Silvio Settembrini

Aula Blu 2

Diagnostica neuroradiologica delle malattie ipotalamo-ipofisarie..... pag. 261

Moderatori: Giancarlo Bizzarri, Roberto Attanasio

Il clinico chiede Roberto Attanasio

Il neuroradiologo risponde Regina Barbò, Paola Doneda

Aulla Gialla 1

Trapianto di fegato e complicanze endocrino-metaboliche..... pag. 264

Moderatori: Liana Cortesi, Roberto Trevisan

Modificazioni ormonali pre e post-trapianto Emanuela Orsi

Sindrome metabolica nel post-trapianto Fiorenzo Cortinovis

Osteoporosi e trapianto Libuse Tauchmanova

Caso clinico Rosa Miranda Testa

8.00-17.00: **IV Congresso Congiunto AME – ANIE**

Diabete e Gravidanza pag. 267

Moderatori: Tommaso Novo, Maria Grazia Zenti

La dieta in gravidanza Concetta Suraci

Diabete gestazionale Matteo Bonomo

Assistenza infermieristica nel percorso della paziente diabetica gravida Angela

Mazzone

Nuove frontiere terapeutiche nel diabete in gravidanza (microinfusori) Anna Maria

Ingaramo

Quale follow-up nell'assistenza infermieristica delle pazienti con diabete

gestazionale Paola Scuntero

Gestione multiprofessionale del diabete gestazionale: esperienza di Cuneo Anna

Maria Dalmaso

Tiroide..... pag. 274

Moderatori: Rosalba Trepiccioni, Bruno Raggiunti

Neoplasie tiroidee avanzate e carcinoma indifferenziato Nadia Cremonini

Assistenza al paziente con tumore tiroideo in fase avanzata Anna Trentalange

Test nelle tireopatie: ruolo dell'infermiere Antonella Mongia

Agoaspirato tiroideo nella paziente gravida Claudia Sannino

Gestione infermieristica del carcinoma tiroideo nella paziente gravida Luana Bonomo

Handout

Casi Clinici pag. 281

Moderatori: Monia Valota, Marco Attard

Diabete e Gravidanza Marinella Marson

Neoplasia tiroidea Carmen Borghi

Neoplasia tiroidea e gravidanza Domenica Impallomeni

Diabete Marina Riva

Domenica 22 novembre 2009

08.30-09.30: **Simposi - Meet the expert**

Aula Rossa

Le linee guida sul carcinoma midollare tiroideo pag. 292

Moderatori: Paolo Beck Peccoz, Rossella Elisei

Speaker: Nadia Cremonini

Aula Blu 1

Gestione perioperatoria della patologia endocrina pag. 294

Moderatori: Angelo Lauria Pantano, Roberto Negro, Giovanna Spiazzi

Feocromocitoma Corinna Brangani, Flavia Tosi

Ipo- e ipercalcemia Andrea Palermo, Pierpaolo Trimboli

Ipercortisolismo Fabrizio Diacono, Claudia Battista

Aula Blu 2

Deficit erettile nelle malattie metaboliche pag. 299

Moderatori: Andrea Fabbri, Gianni Spera

Speaker: Antonio Aversa

Aula Gialla 1

Alterazioni endocrine in corso di HIV pag. 300

Moderatore: Maurizio Bevilacqua

Speaker: Paolo Zuppi

Aula Gialla 2

PET in endocrinologia: indicazioni e pitfalls pag. 301

Moderatore: Massimo Torlontano

Speaker: Luca Giovannella

09.30-10.30: **Position Statement AME-AIT** Aula Rossa

Gestione del nodulo e del carcinoma tiroideo in gravidanza pag. 303

Moderatori: Piernicola Garofalo, Aldo Pinchera

Speaker: Rinaldo Gugliemi

Panelist: Alberto Baroli, Paolo Beck Peccoz, Luca Chiovato, Roberto Negro, Enrico Papini, Maria Pia Pisoni, Michele Zini

09.30-10.30: **Meet the expert**

Aula Gialla 1 (con SIOMMMS)

La terapia anabolica dell'osteoporosi pag. 304

Moderatore: Alfredo Scillitani

Speaker: Salvatore Minisola

Aula Gialla 3

DPP-IV inibitori: implicazioni cliniche pag. 305

Moderatore: Giorgio Borretta, Raffaele Volpe

Speaker: Stefano Genovese, Edoardo Guastamacchia

11.00 - 12.00 **Position Statement AME** Aula Rossa

Gestione clinica dell'acromegalia pag. 308

Moderatore: Christian J Strasburger

Speaker: Renato Cozzi



The image features a stack of books, with the top one being an open book. The entire scene is overlaid with a semi-transparent blue filter. The date 'Giovedì 19 novembre 2009' is printed in a bold, white, sans-serif font in the upper-middle section. The open book at the bottom shows some text on its pages, including the words 'Child & Dine' and 'The'.

Giovedì 19 novembre 2009

Child & Dine

The

Simposi Precongressuali

17.30 - 21.00

Aula Blu 1

Approccio multidisciplinare alla diagnosi e terapia dei NET
(con Associazione Italiana Oncologia Medica)

Il puzzle della presentazione clinica

Marco Manzoni

Unità Endocrinologia Oncologica - Terapia Radio-Metabolica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele, Milano

Caratteristiche costanti dei tumori endocrini sono la variabilità di presentazione clinica e di sviluppo, nonché la variabilità biologica. Per tale ragione un loro corretto inquadramento necessita sempre di un approccio multidisciplinare. Dal punto di vista della presentazione clinica e quindi del sospetto diagnostico, la situazione è particolarmente complessa, in particolare modo per i tumori endocrini funzionanti. In questi ultimi, infatti, ai possibili segni e sintomi da “effetto massa” (più frequentemente presenti nei tumori endocrini non funzionanti), si associano diverse sindromi endocrine da ipersecrezione ormonale.

Un tumore endocrino può quindi essere diagnosticato, per esempio, in un paziente apparentemente affetto semplicemente da asma bronchiale, diarrea, valvulopatia cardiaca, gastrite, diabete mellito, sindrome ipoglicemica, calcolosi renale e molte altre situazioni cliniche.

Tuttavia, ciò che facilita il compito del clinico è proprio il “puzzle” di presentazione dei tumori endocrini, per cui esistono associazioni sintomatologiche tipiche che indirizzano subito il sospetto diagnostico verso la presenza di un tipo piuttosto che un altro di tumore endocrino.

Così, per esempio, la presenza di ulcere peptiche ricorrenti e non rispondenti alla normale terapia medica dovrebbe in prima ipotesi far sospettare la possibile presenza di una sindrome di

Zollinger-Ellison associata a gastrinoma, più frequentemente a localizzazione pancreatica.

La presenza di sintomi psichiatrici associati ad episodi di sudorazione e tremore richiede sempre un approfondimento diagnostico nel senso della possibile presenza di episodi ipoglicemici associati ad un insulinoma pancreatico. Tipico, in tal senso, è il riferito aumento ponderale del paziente.

Analogamente, la presenza di un'importante ipokaliemia in un paziente con segni e sintomi da sindrome di Cushing piuttosto che con alterazioni del ritmo cardiaco è il più importante campanello di allarme per la presenza di un tumore endocrino con secrezione ectopica di ACTH.

L'associazione, viceversa, di un tipico diabete mellito di tipo 2 con segni e sintomi meno usuali, quali la presenza di alterazioni dermatologiche (eritema migrante) e/o gastroenterologiche (alvo alterno/diarrea) deve far sospettare la presenza di un glucagonoma.

Infine, tra i più frequenti tumori endocrini funzionanti, vanno ricordati i carcinoidi, la cui presentazione è tuttavia spesso tipica, con l'associazione di alterazioni dell'alvo in senso diarroico e la caratteristica presenza di flushing cutaneo al volto.

È dunque importante, ai fini della diagnosi clinica, ricercare tutti questi segni e sintomi di sospetto della presenza di un tumore endocrino in un paziente altrimenti affetto appa-

rentemente da più comuni patologie di tipo endocrino.

D'altra parte è poi importante valutare come innumerevoli caratteristiche cliniche riconducibili alla presenza di un tumore endocrino funzionante possano rappresentare "trabocchetti" diagnostici: così gli episodi di ipoglicemia possono essere legati alla presenza di una dumping syndrome oppure essere di tipo *factitio*; in tal caso, da un punto di vista prettamente obiettivo, l'incremento ponderale o meno risulta spesso dirimente.

Analogamente, un'iperghastrinemia può essere più frequentemente legata alla semplice presenza di una gastrite cronica atrofica e, in tal caso, al reperto di laboratorio non è associata la presentazione clinica tipica della sindrome di Zollinger-Ellison.

Infine, un paziente affetto da alterazioni dell'alvo di tipo diarroico riconducibili a patologie di tipo prettamente gastroenterologico,

non presenta le tipiche caratteristiche associate quali il diabete mellito o il flushing cutaneo.

Riassumendo, dunque, la caratteristica fondamentale che sposta il sospetto diagnostico del clinico verso la presenza di un tumore endocrino funzionante è proprio il puzzle della presentazione clinica, caratterizzato spesso dalla contemporanea presenza di più segni e sintomi che, se correttamente ricercati ed individuati, non possono che indirizzare in tal senso il sospetto e la conseguente diagnostica clinica.

Infine, la contemporanea presenza di più segni e sintomi, in particolar modo la presenza di un iperparatiroidismo primitivo associato ad un altro sintomo di tipo endocrinologico, dovrebbe sempre far sospettare la presenza di un tumore endocrino iscritto in una sindrome MEN e dovrebbe dunque essere indagato anche da un punto di vista dell'anamnesi familiare e conseguentemente dell'indagine genetica.

Istologia: la guida per la gestione clinica?

Mauro Papotti, Marco Volante

Università degli Studi di Torino

Nel tratto gastroenteropancreatico (GEP) e nel torace (polmone e timo) viene riconosciuta una varietà di tumori neuroendocrini (NET), che comprende forme ben differenziate (carcinoidi) e carcinomi scarsamente differenziati a piccole e grandi cellule. La classificazione dei NET si basa su criteri morfologici comuni (pattern di crescita, indice mitotico, necrosi, ecc) e caratteri specifici di determinati organi (invasione, produzione ormonale, indice di proliferazione con Ki67, ecc).

In genere la classificazione è basata su quattro categorie, indicate con termini diversi in diversi organi, ma con caratteri in gran parte sovrapponibili, ovvero:

- tumore neuroendocrino ben differenziato (carcinoide tipico), con comportamento clinico benigno o incerto, comunque a lenta evoluzione;
- carcinoma neuroendocrino ben differenzia-

to (carcinoide atipico), con malignità locale e possibilità di metastasi a distanza, con crescita lenta;

- carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (a cellule piccole o grandi), solitamente ad alta malignità e rapida progressione;
- carcinomi misti esocrini-endocrini, caratterizzati dalla coesistenza di almeno un terzo di cellule neuroendocrine ed un terzo di cellule esocrine mucipare, con comportamento biologico e caratteri patologici eterogenei.

Recentemente è stato proposto un grading dei NET sulla base della conta mitotica e dell'indice di proliferazione con Ki67, indicando soglie con valore prognostico. Infine sia per i NET del tratto GEP che per i carcinoidi polmonari è stata proposta una stadiazione secondo il sistema TNM, che riprende in gran

parte lo schema validato per i carcinomi dei singoli organi, con minime modifiche, soprattutto dei valori dimensionali del tumore per i diversi stadi.

La determinazione di marcatori neuroendocrini è cruciale per scopi diagnostici e prognostici. Questi sono utili per confermare la natura neuroendocrina del tumore (cromogranina, sinaptofisina e CD56, fra gli altri) e definirne il profilo funzionale (anticorpi per singoli prodotti ormonali sito-specifici). La ricerca del Ki67 (valutata in percentuale, contando 1000 nuclei in zone di maggiore attività proliferativa) è invece un parametro con utilità prognostica in tutti i NET, pur non esistendo valori di cut-off validati e riproducibili nei NET delle varie sedi.

L'analisi morfologica e quella immunoistochimica non sono sempre in grado di caratterizzare i vari tipi di NET su materiale citologico o biotico. La precisa caratterizzazione può essere difficile soprattutto in agoaspirati di nodi epatici con carcinomi neuroendocrini metastatici di origine occulta, per l'estesa necrosi ed il limitato numero di cellule vitali. Tuttavia il fenotipo neuroendocrino e l'assetto ormonale, recettoriale e di signaling possono venire utilmente definiti anche su materiale citologico o biotico, al fine di programmare terapie mirate su casi inoperabili e/o in progressione. La ricerca di recettori per la somatostatina con anticorpi specifici, o la definizione delle vie di attivazione del signaling intracellulare (specialmente via Akt/mTor/p70S6K) o dell'espressione di enzimi bersaglio di chemioterapici (quali la timidilato sintasi per gli antifolati) sono ulteriori indagini possibili per la definizione di un profilo diagnostico che supera la semplice analisi morfologica, ma consente di affiancare alla definizione dell'istotipo, un profilo fenotipico

che comprende il livello di differenziazione ed estensione della neoplasia, l'assetto ormonale o recettoriale e i livelli di espressione di molecole implicate nella risposta terapeutica mirata.

Bibliografia essenziale

1. Ceppi P, Volante M, Ferrero A, et al. Thymidylate synthase expression in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008, 14: 1059-64.
2. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, et al. Mallorca Consensus Conference participants ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009, 90: 162-6.
3. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008, 113: 256-65.
4. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3: 1213-23.
5. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007, 20: 1172-82.

Trattamento chirurgico dei tumori endocrini del tratto gastro-enterico (Net)

Letizia Boninsegna, Rossella Bettini, Maria Vittoria Davi^o, Massimo Falconi

*Dipartimento di Scienze Anestesiologiche e Chirurgiche e ^oMedicina Interna D,
Università degli Studi Di Verona.*

Introduzione. I tumori endocrini del tratto gastro-enteropancreatico sono una famiglia molto eterogenea e, se indirizzati al trattamento corretto, possono godere di una prognosi tendenzialmente favorevole. Per tale motivo si impone al chirurgo un'ampia esperienza, non solo circa la tecnica chirurgica ma anche per quanto riguarda il corretto inquadramento pre-operatorio della neoplasia che guidi la scelta terapeutica più valida ed efficace.

Pancreas. Per le neoplasie benigne, se consentito dalle dimensioni e dalla localizzazione del tumore, è consigliabile eseguire una resezione atipica (enucleazione o resezione intermedia) nell'intento di risparmiare più parenchima ghiandolare possibile. È da tenere presente che l'insulinoma, benigno nel 90% dei casi, presenta dimensioni < 1 cm nell'85% dei casi e spesso necessita dell'ecografia intraoperatoria per una corretta localizzazione. Per i carcinomi endocrini, ben o scarsamente differenziati sec. WHO, deve sempre essere ricercata la radicalità chirurgica mediante resezioni pancreatiche tipiche (duodenocefalopancreasectomia, spleno-pancreasectomia, pancreasectomia totale) o, quando necessario, mediante resezioni allargate agli organi circostanti coinvolti dalla neoplasia. Il gastrinoma pancreatico è generalmente aggressivo e pertanto è indicata sempre una resezione tipica. Quando la neoplasia risulta localmente avanzata, qualora siano presenti sintomi da ingombro sterico da parte della neoplasia, è indicato un intervento palliativo come una derivativa biliare, una derivativa gastrica o una duplice derivativa.

Duodeno. I tumori endocrini del duodeno rappresentano il 2-3% dei tumori endocrini del tratto gastroenterico e comprendono sia le forme non-funzionanti sia le forme funzionanti

(gastrinoma, somatostatina, paraganglioma gangliocitico, VIPoma). Il gastrinoma è la forma funzionante più comune ed in caso di MEN1 vi può essere il riscontro di localizzazioni multiple. È maligno nel 60-90% dei casi ed alla diagnosi sono già presenti metastasi nel 50% dei casi (epatiche nel 30% dei casi). Generalmente si associa alla sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) consentendo una diagnosi abbastanza precoce. Per questo motivo il gastrinoma spesso ha dimensioni <1 cm (60-65% dei casi) ed è confinato nella sottomucosa, risultando di difficile riscontro sia alle indagini preoperatorie che all'esplorazione intra-operatoria. In questi casi è utile la transilluminazione con l'esplorazione manuale della superficie mediale della parete duodenale previa una duodenotomia longitudinale di almeno 3 cm. Utile anche l'ecografia intra-operatoria. Il gastrinoma si riscontra nel 90% dei casi nel primo e nel secondo tratto duodenale; tuttavia l'esplorazione deve essere completa, poiché non si può escludere una localizzazione (10% dei casi) alla III e IV porzione, fino al Treitz. Sebbene per le forme di piccole dimensioni alcuni Autori propongano una resezione locale (enucleazione) con eventuale "sampling" linfonodale, va tenuto presente che il gastrinoma è generalmente un tumore aggressivo, spesso con metastasi linfonodali misconosciute. Va pertanto eseguito un intervento ad intento radicale (DCP sec. Whipple) con linfoadenectomia e, quando possibile, se presenti secondarismi epatici, la metastasectomia. Qualora non fosse possibile ottenere la radicalità chirurgica, il debulking (ovvero l'asportazione di almeno il 90% della malattia) potrà comunque consentire, nel postoperatorio, un più facile controllo della ZES con la terapia medica. Il VIPoma ed il somatostatina duodenale sono più rari ma generalmente più aggressivi e per queste

forme è indicata sempre una chirurgia radicale (DCP sec. Whipple e linfadenectomia).

Ileo. Il “carcinoido” ileale può avere localizzazione singola o multipla e generalmente risulta di piccole dimensioni e quindi difficilmente localizzabile alle indagini preoperatorie. Il sospetto di carcinoido ileale è spesso secondario al riscontro di episodi di sub-occlusione od occlusione intestinale senza evidenza, alle indagini radiologiche, di una causa ostruente. Nella maggior parte dei casi vi è il contemporaneo riscontro di multiple metastasi linfonodali ed epatiche ed in questo caso vi può essere associata una vera e propria sindrome da carcinoido. L'approccio chirurgico dovrà essere il più radicale possibile e quindi si dovrà eseguire una resezione del tratto ileale coinvolto con il rispettivo tratto mesenteriale fino alla radice del meso per ottenere una linfadenectomia soddisfacente. Per i tumori localizzati in prossimità dell'ultima ansa ileale spesso viene richiesta l'associazione di una emicolectomia destra. Molto importante è la somministrazione di octreotide e.v. in infusione continua a partire da poche ore prima dell'intervento e da proseguire durante l'intervento (ovvero durante le manovre di manipolazione del tumore) e nel post-operatorio.

Appendice cecale. Questo tipo di tumore endocrino ha una prevalenza di circa lo 0.3-0.9% nei pazienti sottoposti ad intervento di appendicectomia e rappresenta dal 32% al 57% dei tumori appendicolari. Nel caso di neoplasie <1 cm, confinate all'appendice e con rischio praticamente nullo per diffusione linfatica, la semplice appendicectomia è da considerarsi risolutiva. Per i carcinoidi di diametro >2 cm (rischio di diffusione linfatica 30% circa) e/o per le forme “a cellule mucinose” (rischio di diffusione linfatica del 10-20%) indipendentemente dalle dimensioni, l'intervento indicato è l'emicolectomia destra. Per le forme tra 1 e 2 cm è indicata l'emicolectomia destra se persiste un rischio elevato di diffusione neoplastica e/o di recidiva locale, ovvero in caso di infiltrazione della sierosa o della base appendicolare (con margine di resezione positivo). Andrebbe tuttavia presa in considerazione l'indicazione all'emicolectomia destra anche in caso di infiltrazione del mesenterio >

3 mm, infiltrazione vascolare o in caso di indice di proliferazione (Ki67) elevato.

Retto. La diagnosi di una neoplasia endocrina del retto avviene generalmente in seguito ad uno studio endoscopico per screening o per un sanguinamento della massa tumorale. Generalmente non si associano ad una sindrome da carcinoido. I criteri di scelta per il chirurgo sono le dimensioni tumorali, che in questo caso sono un importante criterio di malignità. Per neoplasie di piccole dimensioni è sufficiente la resezione transanale solo se vi è la certezza di ottenere margini di resezione indenni. Per neoplasie più voluminose deve essere valutata la possibilità di dover eseguire una resezione anteriore bassa (RAB) per ottenere margini di sicurezza di almeno 2 cm.

Metastasi epatiche. In generale le metastasi epatiche sincrone hanno una prognosi peggiore delle metacrone. Il trattamento chirurgico potrà variare in base alle diverse situazioni: metastasectomie atipiche, “wedge resection”, lobectomy e/o segmentectomy combinate con “wedge resection” ipsilaterale o controlaterale. Nel caso di carcinomi scarsamente differenziati l'approccio chirurgico aggressivo al fegato non è consigliabile.

Bibliografia essenziale

1. Boninsegna L, Falconi M, Bettini R, Pederzoli P. Pancreatic endocrine tumors. Surgical treatment of pancreatic diseases. W Siquini; Ch 12; Springer-Verlag, Italia 2009.
2. Norton J. Surgical management of neuroendocrine tumours: pancreas and intestine. Handbook of neuroendocrine tumours. Their current and future management. M. Caplin and L. Kvols; Ch 9; BioScientifica, UK 2006.
3. Leo E, Vannelli A. Il trattamento chirurgico dei carcinoidi dell'appendice cecale. La famiglia dei carcinoidi, a cura di Bajetta E; Ch 13; Elsevier Masson, Italia 2007.
4. ENETS Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. 2008, 87: 1-64.
5. Modlin IM, Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. Felsenstein CCCP, 2007.

La terapia medica: il presente

Franco Grimaldi

SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Anche se allo stato attuale delle conoscenze e degli strumenti terapeutici il trattamento chirurgico risulta essere il trattamento primario, negli ultimi tempi la terapia medica ha acquisito grande importanza per il controllo della progressione della malattia.

Analoghi della somatostatina (SA): dopo l'introduzione dell'octreotide, capostipite degli SA, questi farmaci si sono dimostrati sempre più essenziali nel trattamento dei pazienti affetti da NET. Presupposto per il loro impiego clinico è la dimostrazione della presenza dei recettori della somatostatina nel tessuto neoplastico del singolo paziente (dimostrabile nell'80-90% dei tumori). Ciò può essere ottenuto in vitro sul pezzo operatorio, mediante immunocisto-chimica o RT-PCR qualitativa - quantitativa, oppure in vivo, attraverso metodiche di imaging quali l'Octreoscan o la PET con ⁶⁸Galio DOTANOC. Gli analoghi a lunga durata d'azione disponibili per uso clinico (Octreotide e Lanreotide) sono in grado di legare con alta affinità i recettori ss_2 e ss_5 della somatostatina, controllando l'ipersecrezione ormonale dei tumori neuroendocrini ed esercitando un'azione antiproliferativa ad effetto variabile.

La terapia con SA trova indicazione nei pazienti sintomatici con sindromi correlate all'ipersecrezione endocrina, in pazienti esposti al rischio di "crisi da carcinoide" ed in quelli con malattia metastatica in progressione (anche in assenza di sindrome clinica). Lo studio PROMID è il primo studio prospettico, randomizzato e controllato in doppio cieco verso placebo sugli effetti antitumorali di Octreotide LAR. Questo studio multicentrico di fase II-Ib ha coinvolto, dal 2001 al 2008, 18 centri in Germania includendo 85 pz: 42 trattati con Octreotide LAR 30 mg/28 gg e 43 con placebo. L'endpoint primario è stato il tempo alla progressione, valutato mediante CT e/o MRI con lettura centralizzata in cieco; gli endpoints

secondari sono stati la sopravvivenza globale, la risposta obiettiva, biochimica (CgA) ed il controllo sintomatologico.

L'Octreotide LAR ha prolungato in modo considerevole il tempo della progressione in pazienti con NET del midgut ben differenziati metastatici, con una riduzione del 66% ($p=0.000072$) del rischio di una progressione tumorale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il principale vantaggio, in termini di risposta obiettiva (WHO), è stata la stabilizzazione della malattia (quasi i due terzi dei pazienti conseguono una stabilizzazione della malattia). L'Octreotide-LAR è risultato efficace sia nei pazienti con NET funzionante che non-funzionante.

Dati preliminari su 160 pz, in corso di analisi da parte del Gruppo Multicentrico Italiano NET Management sul trattamento con SA nei NET non funzionanti, mostrano una stabilizzazione obiettiva nel 60% dei casi, un consolidamento clinico nel 36% ed una stabilizzazione biochimica nel 41%. Da rilevare inoltre che dati recenti, in corso di pubblicazione da gruppi italiani appartenenti al NET Management, hanno evidenziato che posologie elevate e con somministrazioni più ravvicinate di Octreotide hanno consentito un controllo biochimico e clinico migliore ed un rallentamento nella progressione della malattia.

La futura disponibilità per la pratica clinica dei cosiddetti 'analoghi universali' quale il SOM 230 (Pasireotide), con elevata affinità recettoriale non solo per il recettore SSt_2 (come Octreotide e Lanreotide) ma anche per altri recettori (SSt_1 , SSt_3 e SSt_5), potrebbe ampliare il potenziale terapeutico degli SSA nei NET, non solo in termini sintomatologici ma anche antiproliferativi.

Interferone alfa (IFN): questo farmaco è in grado di stimolare le cellule *natural killer*, controllare la secrezione ormonale, i sintomi clinici e la crescita tumorale. Il meccanismo d'azione

dell'IFN è attribuibile all'arresto del ciclo cellulare nelle fasi G0 e G1, ad una riduzione del mRNA per ormoni e fattori di crescita, ad una stimolazione generale del sistema immunitario, ad un'induzione di reazioni fibrotiche all'interno del tessuto tumorale e ad un'inibizione dell'angiogenesi. In numerosi trials sono state utilizzate dosi piuttosto elevate e con risultati discordanti, mentre la dose attualmente consigliata è 3-9 MU, 3 volte alla settimana. L'effetto terapeutico non migliora aumentando le dosi, mentre gli effetti collaterali divengono rilevanti.

Terapia combinata: IFN + SA: molti trials hanno ottenuto un effetto sinergico con questa associazione. Lanreotide ed Octreotide sono stati efficacemente utilizzati, in associazione all'IFN, per il trattamento dei NET a basso grado istologico od in presenza di una sindrome tumore-dipendente. Con la terapia in associazione sembra possibile procrastinare il problema della tachifilassi, che si rileva di frequente impiegando gli SA da soli.

Chemioterapia: l'impiego di farmaci antiblastici ha il suo utilizzo razionale nei NET con grado di aggressività intermedio od elevato. In accordo con le caratteristiche clinico-biologiche del tumore, è verosimile che il trattamento riduca il rischio di ripresa di malattia, nelle neoplasie ad alto grado di malignità e dopo l'exeresi radicale del tumore. La chemioterapia può essere impiegata per il controllo della crescita tumorale, del rilascio di molecole ad azione biologica e per il controllo della sindrome tumore-correlata. L'utilizzo di farmaci antiblastici è indicato nei NET con grado di aggressività intermedio od elevato (indice Ki67 elevato), cioè in quelle neoplasie definite 'carcinomi scarsamente differenziati' nella classificazione

WHO. Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno rivelato generalmente una percentuale inadeguata di risposta obiettiva, variante dal 20 al 25% mentre la polichemioterapia, che prevede l'utilizzo della Streptozotocina + 5 Fluorouracile o dell'Etoposide + Cisplatino offrirebbe una risposta migliore.

Al fine di un'ottimale impiego delle risorse terapeutiche, è essenziale la multidisciplinarietà nella gestione dei NET: l'endocrinologo deve saper mettere i vari specialisti in relazione ed essere il punto di riferimento nella gestione del paziente. Queste neoplasie endocrine, se precocemente identificate, curate e seguite in modo appropriato, possono offrire numerose possibilità di guarigione o, per lo meno, di stabilizzazione della malattia.

Bibliografia essenziale

1. Akerström G, Falconi M, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre - and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 9: 203-8.
2. Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. 2009, 9: 209-13.
3. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. 2009, 9: 214-9.
4. Clark OH, Ajani JA, Benson AI B, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: NCCN: Neuroendocrine tumors. 2009 V.1.

La terapia medica: il futuro

Nicola Fazio

Divisione di Oncologia Medica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Introduzione. I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano un gruppo di tumori

maligni relativamente rari, dal comportamento clinico eterogeneo. La terapia medica dei NET

ben differenziati (BD), in passato limitata alla cosiddetta "bioterapia" [analogo della somatostatina (SA) e interferone (IFN)], si è arricchita di nuove opzioni. In particolare nuovi SA che coprono un numero di sottotipi recettoriali più ampio o che si legano anche a sottotipi recettoriali della dopamina (D), nuove formulazioni di IFN-alfa2b, come il PEG-IFN, nuovi regimi chemioterapici, come la temozolomide (TMZ) o schemi contenenti oxaliplatino (es. XELOX), ed agenti a bersaglio molecolare, come anti-angiogenetici ed inibitori di mTOR. Esamineremo brevemente questi progressi.

Nuovi SA. Circa metà dei pazienti trattati con un SA diventa refrattario entro un anno. Possibili opzioni per migliorare i risultati sono coprire un numero più alto di sottotipi recettoriali della somatostatina (SSTR) oppure coprire recettori differenti, quali quelli della D. Circa la prima opzione abbiamo oggi il pasireotide (o SOM230), che è un SA che si lega agli SSTR 1, 2, 3 e 5. Finora non abbiamo alcun dato concreto di maggiore efficacia antiproliferativa di pasireotide rispetto a octreotide/lanreotide; risultati presentati all'ASCO del 2006 avevano mostrato attività in termini di copertura della sindrome da parte di pasireotide sottocute in un quarto di 45 pazienti non più sensibili ad octreotide. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti ha dovuto sospendere il farmaco per tossicità. L'impressione è che pasireotide sia peggio tollerato rispetto ad octreotide. Per quanto riguarda la seconda opzione, il suo razionale è dato dalla co-espressione alla RT-PCR di SSTR2 e di D2R nel 100% di 35 pazienti con NET del tratto gastroenteropancreatico (GEP). Ciò pone le basi per testare agonisti bi-specifici nel trattamento dei NET, non soltanto per inibire la secrezione ma anche l'angiogenesi e la proliferazione cellulare.

Interferone. Mentre nel passato alcuni autori avevano drasticamente concluso che l'IFN-alfa non avrebbe dovuto avere un ruolo ulteriore nella terapia dei NET, a causa della sua tossicità e della minima attività, uno studio di fase II recentemente pubblicato ha utilizzato IFN-alfa2b in forma di PEG-IFN come una sorta di braccio di controllo verso l'agen-

te anti-angiogenetico più noto, il bevacizumab (BV) (1). L'attività è stata confermata bassa. Comunque, gli autori hanno sottolineato che il loro studio non era disegnato per confrontare l'efficacia di BV con una dose standard di IFN. Inoltre, hanno riportato che il PEG-IFN potrebbe aver contribuito al favorevole indice di sopravvivenza senza malattia (PFS) di questo studio. Sulla base di tali conclusioni è partito uno studio di fase III randomizzato che confronta il PFS di octreotide LAR + BV 15 mg/Kg ogni 3 settimane con dosi convenzionali di IFN a 5 MU tre volte alla settimana.

Agenti a bersaglio molecolare. Gli agenti anti-angiogenetici e gli inibitori di mTOR sono le due categorie di nuovi farmaci in fase più avanzata di ricerca clinica nei NET. Negli ultimi tre anni sono stati pubblicati 5 studi di fase II su giornali oncologici: due di loro con inibitori di mTOR, temsirolimus (2) ed everolimus (3), e 3 con agenti anti-angiogenetici, come endostatina (4), bevacizumab (1) e sunitinib (5). Diversi aspetti dibattuti dovrebbero essere considerati: il campione di pazienti era relativamente basso; tutti gli studi includevano NET di basso grado; tutti tranne uno arruolavano pazienti con NET pancreatici, carcinoidi extra-pancreatici e primitivo ignoto; tutti gli studi avevano come endpoint primario la percentuale di risposte, in accordo ai criteri RECIST; l'indice di proliferazione (Ki67) non rappresentava un criterio di inclusione, né era riportato nei risultati, eccetto che per un piccolissimo gruppo di pazienti nello studio con everolimus; il trattamento precedente o in corso con SA non era considerato né per l'inclusione né per i risultati di alcuno studio; un altro punto eterogeneo era lo stato basale radiologico del tumore. Perciò è difficile interpretare il significato dei risultati clinici. Uno studio internazionale multicentrico di fase II con l'uso di everolimus in pazienti con carcinoma neuroendocrino del pancreas BD progressivo durante precedente chemioterapia includeva 160 pazienti (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors: RADIANT-1 trial). Sono stati considerati 2 strati: strato 1 con 115 pazienti riceventi everolimus da solo e strato 2 con 45 pazienti riceventi everolimus

+ octreotide LAR. Sebbene questa popolazione fosse più omogenea di quella dei summenzionati studi di fase II in termini di stato radiologico basale (tutti in progressione) e sito di origine del tumore, mancano i dati sul grado di differenziazione, l'indice di proliferazione e la loro relazione con i risultati clinici. Il PFS di 12.9 verso 9.3 mesi in favore del braccio combinato ha rafforzato l'ipotesi preclinica di un possibile sinergismo di azione tra everolimus ed octreotide. Sono in corso alcuni grandi studi multicentrici internazionali di fase III con sunitinib ed everolimus. È stato recentemente chiuso uno studio in doppio cieco di sunitinib verso placebo per chiaro beneficio nel braccio sunitinib in PFS. Sono stati recentemente chiusi per raggiunto accrual 2 grandi studi di fase III placebo-controllati con everolimus, di cui sono attesi i risultati.

Chemioterapia. Alcuni regimi chemioterapici hanno mostrato attività nei GEP NET BD, anche se non è chiaro il reale beneficio clinico. Dovrebbe essere ben ponderato l'impatto della potenziale tossicità della maggior parte dei trattamenti chemioterapici rispetto alla qualità di vita di pazienti asintomatici e con tumori lentamente evolutivi. La temozolomide (TMZ) è un agente alchilante orale di ultima generazione, che causa metilazione nel DNA in diversi siti e viene usata nei NET da sola o in combinazione. La metilguanil-metiltransferasi (MGMT) è una proteina di riparazione del DNA cellulare che neutralizza rapidamente l'effetto citotossico della TMZ. I tumori a bassa espressione di MGMT sembrano quindi rispondere meglio alla TMZ. Occorrerebbe però una standardizzazione della tecnica per valutare lo stato di MGMT nel tessuto tumorale. Una combinazione di capecitabina ed oxaliplatino, ben conosciuta nel carcinoma colon-rettale, ha mostrato attività e buona tollerabilità nei GEP NEC PD.

Conclusioni. La rapida sperimentazione clinica dei nuovi farmaci sta sottostimando al-

cuni importanti aspetti, quali il comportamento clinico basale del tumore, il ruolo dell'SA nella neoplasia in progressione e l'inclusione basata sul TNM. Tuttavia, la disponibilità di più opzioni terapeutiche rappresenta un potenziale vantaggio per pazienti con NET. Al momento non esistono studi comparativi che permettano di definire se un farmaco o trattamento è migliore di un altro nello stesso setting di malattia. Perciò, basandoci su caratteristiche del paziente, del tumore e della terapia dovremmo discutere ogni farmaco o trattamento all'interno di un meeting multidisciplinare, comprendente oncologo, gastroenterologo, chirurgo, endocrinologo, radiologo interventista, medico nucleare.

Bibliografia essenziale

1. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008, 26: 1316–23.
2. Duran I, Kortmansky J, Singh D, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* 2006, 95: 1148–54.
3. Yao JC, Phan A, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate grade neuroendocrine tumours: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008, 26: 4311–8.
4. Kulke MH, Bergsland EK, Ryan DP, et al. Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006, 24: 3555–61.
5. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008, 26: 3403–10.

Ruolo del medico nucleare: la terapia radiorecettoriale

Lisa Bodei, Giovanni Paganelli

Divisione di Medicina Nucleare, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Il trattamento dei tumori neuroendocrini è tipicamente multidisciplinare e deve essere adattato a ciascun paziente secondo il tipo tumorale, l'estensione di malattia e i sintomi. Le opzioni terapeutiche includono terapie ablative, quali quelle chirurgiche e di radiologia interventistica, e trattamenti medici, quali gli analoghi della somatostatina, eventualmente associati all'interferone, la chemioterapia, specialmente nelle forme aggressive, i nuovi biofarmaci a bersaglio molecolare e la terapia radiometabolica recettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina.

La base teorica di questa terapia è quella dell'irradiazione selettiva delle cellule tumorali, mediante il trasporto della radioattività all'interno della cellula tumorale, che avviene in seguito all'internalizzazione del complesso formato dal recettore della somatostatina e dal radio-analogo, ^{90}Y -DOTATOC o ^{177}Lu -DOTATATE. In oltre un decennio di sperimentazione di fase I-II, la terapia radiometabolica recettoriale ha dimostrato di essere una terapia efficace, con risposte obiettive fino al 30% dei pazienti trattati. Ad oggi i tumori candidati alla terapia radiorecettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina sono essenzialmente i tumori neuroendocrini che sovraesprimono i recettori sst2, soprattutto quelli del tratto gastro-entero-pancreatico e bronchiale, ma anche i feocromocitomi, i paragangliomi, i carcinomi midollari della tiroide e, almeno in teoria, ogni altro isotipo tumorale che sovraesprima i recettori sst2, come evidenziato alla scintigrafia recettoriale diagnostica (OctreoScan) [1,2].

Il radiofarmaco che è stato più utilizzato è ^{90}Y -DOTATOC. Tutti i risultati pubblicati derivano da studi di fase I-II, con risposte obiettive registrate nei vari studi che variano dal 10 al 30% [3,4].

Il nuovo radioanalogo DOTATATE marcato con Lutezio-177, dotato di affinità recettoriale maggiore rispetto a DOTATOC, è stato sperimentato in pazienti affetti da tumori neuroendocrini

GEP. La risposta obiettiva, in termini di remissione completa e parziale di malattia è stata registrata rispettivamente nel 2 e 28% dei pazienti, con importante guadagno in termini di sopravvivenza rispetto ai controlli storici [5]. I pazienti candidati alla terapia radiorecettoriale sono selezionati sulla base di una scintigrafia recettoriale OctreoScan, o, più recentemente una PET recettoriale con ^{68}Ga -octreotide. Sulla base di una linea guida interna, all'Istituto Europeo di Oncologia di Milano i pazienti sono discussi settimanalmente dalla *task force* dei tumori neuroendocrini e, seguendo principi radiobiologici, l'indicazione alla terapia radiometabolica viene data preferibilmente nella minor estensione di malattia possibile, con un breve timing dopo debulking chirurgico e/o radiologico, quando possibile.

Bibliografia essenziale

1. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009,3 2: 360-9.
2. Oyen WJ, Bodei L, Giammarile F, et al. Targeted therapy in nuclear medicine – current status and future prospects. *Ann Oncol* 2007, 18: 1782-92.
3. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. An overview of the results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 different radiolabeled somatostatin analogues. *J Nucl Med* 2005, 46: 62S–66S.
4. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA]0-Tyr3-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31: 1038-46.
5. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu -DOTA0,Tyr3] Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol* 2008, 26: 2124-30.

Spot clinical case

Maria Vittoria Davi

Clinica di Medicina interna D- Azienda Ospedaliera Università di Verona

Un paziente di 68 anni, affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 15 anni, nel settembre 2008 viene ricoverato presso l'Ospedale di Aosta per coma ipoglicemico, nonostante avesse sospeso la terapia antidiabetica orale da alcuni mesi per riscontro di gravi e ricorrenti ipoglicemie. Durante il ricovero il paziente esegue test al digiuno (diagnostico per insulinoma) e TAC e RMN addome che evidenziano in corrispondenza del corpo pancreatico una neoformazione di 7 cm, ipervascolarizzata dopo m.d.c., a contatto con il tripode celiaco e inglobante l'arteria splenica, in assenza di lesioni secondarie epatiche. L'octreoscan ha mostrato intensa captazione a livello della lesione pancreatica. Poiché il paziente ha inizialmente rifiutato l'intervento chirurgico, è stato posto in trattamento con octreotide LAR (30 mg/28 gg) e diazossido (600 mg/die per os). In questa prima parte del caso clinico viene sottolineato che una possibile causa di ipoglicemia nel diabetico, anche se rara, è rappresentata dall'insulinoma. Inoltre vengono presentati i criteri diagnostici dell'insulinoma alla luce delle recenti linee guida dell'Endocrine Society - 2009 (1).

Nel Dicembre 2008 il paziente viene nuovamente ricoverato in Ospedale per grave alcalosi metabolica, severa ipokaliemia, atrofia muscolare ed edemi diffusi. In quell'occasione sono stati riscontrati elevati livelli di ACTH non responsivi al test al CRH, di cortisolo plasmatico, non sopprimibili con test al desametasone a basse ed alte dosi, e cortisolo urinario, per cui è stata posta diagnosi di Sindrome di Cushing da secrezione di ACTH ectopico. Sono state inoltre escluse altre endocrinopatie MEN1 correlate. Inoltre alla TAC addome di controllo vengono segnalati un aumento di dimensioni della massa pancreatica, che raggiunge il diametro di 10 cm, e ingrandimento surrenalico bilaterale. Il paziente viene pertanto posto in trattamento con metopirone (1500 mg/die) aggiunto all'oc-

treotide LAR con miglioramento dell'ipersecrezione surrenalica, mentre viene gradualmente ridotto fino alla sospensione il diazossido per normalizzazione del profilo glicemico. A questo punto vengono discusse le cause di sindrome di Cushing ectopico e le problematiche di tipo diagnostico in merito a questa rara associazione di due sindromi funzionali endocrine (insulina e ACTH) determinate da una singola neoplasia endocrina del pancreas.

Nel gennaio 2009 il paziente viene trasferito presso il Policlinico universitario di Verona per l'intervento chirurgico, rimandato per comparsa di polmonite bilaterale, complicata da grave insufficienza respiratoria che richiede il trasferimento in Rianimazione. Una volta stabilizzato, il paziente viene trasferito presso la clinica di Medicina interna D per la preparazione all'intervento. Durante il ricovero si è assistito ad una recrudescenza della sindrome di Cushing ectopico (cortisolemia >1400 µg/dl, ACTH 412-684 pg/ml) con grave ipokaliemia. Il paziente è stato pertanto trattato con ketoconazolo, metopirone, octreotide LAR, nutrizione parenterale con elevate quantità di K e.v. con difficile controllo della sindrome. In questa parte del caso clinico vengono discusse le possibili opzioni terapeutiche di tipo medico e chirurgico di questa rara sindrome, in particolare il controllo delle complicanze metaboliche della sindrome di Cushing ectopico che possono mettere a grave rischio la vita del paziente. Il paziente è stato successivamente sottoposto ad intervento chirurgico di splenopancreasectomia sn con surrenectomia omolaterale data la scarsa probabilità di radicalità della sola exeresi della neoplasia pancreatica e la possibilità quindi in un secondo momento di eseguire surrenectomia ds in caso di persistenza o recidiva di sindrome di Cushing. L'esame istologico ha mostrato un carcinoma endocrino pancreatico ben differenziato con coinvolgimento del

tessuto peripancreatico e dei grossi vasi, e metastasi in 3/37 linfonodi peripancreatici asportati. L'indice proliferativo Ki67 era intorno al 5-8%. Dopo l'intervento la funzione surrenalica si è normalizzata, mentre è ricomparso il diabete mellito che ha reso necessaria la terapia insulinica. Il follow-up con RMN addome e ⁶⁸GA-PET-DOTATOC a 6 mesi è risultato negativo.

Bibliografia essenziale

1. Cryer PE, et al. Evaluation and management of adult hypoglycaemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines- J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 709-28.
2. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possibile Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 3121-31.
3. De Herder WW, et al. Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology 2006, 84: 183-8.
4. Davì MV, Falconi M. Pancreas: Insulinoma-new insights into an old disease. Nat Rev Endocrinol 2009, 5: 300-2.
5. Nagai T, Imamura M, Takai Y, Mori M. Insulinoma accompanied by diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2003, 60: 19-23.

Algoritmo per la gestione clinica

Paola Tomassetti

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Università di Bologna

Aula Blu 2

Gestione del rischio globale nel diabete tipo 2

(con Federazione Italiana Medici di Medicina Generale,

Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani, Sindacato Medici Italiani)

Come misurare il rischio

Francesco Tassone

S.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

In Italia le malattie Cardiovascolari (CVD) rappresentano uno dei più importanti problemi di sanità pubblica, costituendo la prima causa di morte oltreché la prima causa di ospedalizzazione (1). Lo studio INTERHEART ha dimostrato in modo convincente come l'associazione di nove fattori di rischio cardiovascolari (rapporto apoB/apoA-1, fumo, diabete, ipertensione, obesità addominale, fattori psicosociali, consumo di frutta e verdura, esercizio fisico) rendeva conto del 90% di rischio attribuibile di popolazione di CVD (2). Poiché la correzione di questi fattori incide notevolmente sulla riduzione del rischio di CVD, va da sé come l'identificazione delle persone a rischio elevato costituisca la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili (sia mediante cambiamento dello stile di vita sia con l'intervento farmacologico).

Per valutare le persone ad elevato rischio cardiovascolare si utilizza un indicatore, il rischio globale assoluto (RGA), che permette di valutare la probabilità di ammalare conoscendo il valore di alcuni fattori di rischio. Il RGA si stima attraverso funzioni matematiche costruite con dati raccolti attraverso studi epidemiologici longitudinali e dipende dalla probabilità della popolazione arruolata nello studio longitudinale di sopravvivere senza la malattia. Per essere attendibili, pertanto, queste funzioni dovrebbero essere costruite sulle stesse popolazioni su cui verranno poi applicate (3).

Le prime equazioni proposte sono state quelle statunitensi derivate dallo studio di Fra-

mingham che, considerando età, sesso, pressione sistolica, colesterolemia totale, fumo, la presenza di diabete mellito, la presenza di ipertrofia ventricolare sx (quest'ultima poi sostituita con la colesterolemia HDL), fornivano una stima del rischio di primo evento cardiovascolare a 10 anni.

Le recenti linee guida europee su 'Diabete, prediabete e malattia cardiovascolare' raccomandano di utilizzare l'equazione dello studio europeo SCORE, che, sebbene sia stata estrapolata da una popolazione europea, considera peraltro solo fattori di rischio tradizionali (età, sesso, colesterolemia totale, fumo e pressione sistolica), tralasciando il diabete mellito.

Le linee guida italiane congiunte SID/AMD (DiabeteItalia) sottolineano come alcuni algoritmi non siano utilizzabili nella popolazione italiana (a minor rischio CV rispetto ad altre), ancor meno se non contemplano il diabete mellito. Viene pertanto suggerito come le carte del rischio italiane (Progetto Cuore, dell'Istituto Superiore di Sanità) con l'equazione che le sottende, potrebbero essere più adeguate per la nostra popolazione. Il calcolo del punteggio individuale (disponibile sul sito web www.cuore.iss.it) stima la probabilità individuale di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (inteso come primo evento coronarico o cerebrovascolare in persone esenti da precedente evento cardiovascolare) negli anni successivi. Un limite del Progetto Cuore tuttavia potrebbe derivare dal fatto che il diabete mellito è considerato solo come variabile dicotomica. Per questo motivo DiabeteItalia menziona anche come clinicamente utile lo "UKPDS

Risk Engine” (4): un’equazione di calcolo di rischio vascolare specificamente formulata per pazienti diabetici europei.

In conclusione, come sottolinea una recente metaanalisi (5), l’applicazione di questi strumenti per il calcolo del rischio cardiovascolare ha permesso di rilevare come tale rischio varia sostanzialmente in popolazioni differenti. Non è ancora chiaro se gli algoritmi specifici per pazienti diabetici siano superiori agli altri sviluppati nella popolazione generale. Questi strumenti tuttavia consentono una classificazione ragionevole dei pazienti, permettendo di mirare le terapie mediche più aggressive ai pazienti a rischio medio-elevato.

Bibliografia essenziale

1. www.istat.it/dati/dataset/20051107_00/
2. Interheart Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators.

Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-52.

3. Palmieri L. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004, 40.
4. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Clin Sci (Lond)* 2001, 101: 671-9.
5. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. *Diabetologia* 2009, 52: 2001-14.

Controllo ponderale

Maurizio Lucarelli, Claudio Taboga¹

Medicina Generale, Perugia, ¹DPMSC, Università degli Studi di Udine

Controllo glicemico

Sergio Mariani, Antonio Bossi¹

Medicina Generale, Roma; ¹UO Malattie Metaboliche e Diabetologia - Azienda Ospedaliera di Treviglio-Caravaggio, Treviglio (Bergamo)

Nell'ambito della gestione del rischio globale nel diabete mellito tipo 2, il medico di medicina generale si trova in prima linea per raggiungere un controllo glicemico ottimale.

Spesso incontra non poche difficoltà nella gestione della terapia nel paziente diabetico, in relazione alla complessità delle problematiche (dietoterapia, compliance, politerapia farmacologica, follow-up), e dei fattori di rischio presenti nello stesso paziente.

Una corretta fenotipizzazione del paziente, una attenta valutazione globale (clinica e familiare), sono obiettivi che il MMG deve porsi di realizzare nel proprio studio, nonostante le difficoltà e limitazioni connesse al tempo da dedicare al paziente diabetico.

Come realizzare tutto questo e quali sono gli approcci farmacologici più appropriati sono le domande che intendo porre allo specialista.

La gestione integrata tra lo specialista (o centro diabetologico) del territorio e il MMG anche in relazione alle nuove terapie farmacologiche si propone di rispondere alle richieste sia del paziente diabetico che del MMG, con notevoli vantaggi gestionali anche per lo specialista diabetologo.

Bibliografia essenziale

1. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SID-SIMG. 2007 Disponibile all'indirizzo: aemmedi.it/docassist.pdf
2. American Diabetes Association. Summary of Revision for the 2008 clinical practice recommendation. *Diabetes Care* 2008, 31(suppl1): S3.
3. Progetto IGEA: gestione integrata del diabete tipo 2 dell'adulto; documento di indirizzo. Il pensiero scientifico editore, 2008.

Controllo pressorio e nefroprotezione

Gianluigi Pizzi, Salvatrice Renda¹

S. C. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano;

¹Medicina Generale, Milano

Riguardo l'ipertensione arteriosa i soggetti affetti da Diabete Mellito si collocano tra i pazienti definiti a **rischio alto e molto alto** come si evidenzia nella tabella sotto riportata.

Pressione arteriosa in mmHg					
Fattori di rischio o danno d'organo subclinico	Normale PAS 120-129 PAD 80-84	Normale alta PAS 130-139 PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-169 PAD 100-109	Grado 3 PAS > 180 PAD > 110
Nessun fattore di rischio	Nessun intervento	Nessun intervento	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi, poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi, poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato
1-2 fattori di rischio	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento dello stile di vita	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi, poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita per alcuni mesi, poi farmaci se PA non controllata	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato
3 o più fattori di rischio o S.M. o danno d'organo subclinico	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento dello stile di vita; considerare la possibilità di usare farmaci	Cambiamento dello stile di vita + farmaci	Cambiamento dello stile di vita + farmaci	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato
Diabete	Cambiamento dello stile di vita	Cambiamento dello stile di vita + farmaci			
Cardiopatia accertata o malattia renale	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato	Modifica dello stile di vita, trattamento farmacologico immediato

Da ciò emerge il fatto che grande attenzione va posta da parte del Medico di Medicina Generale e Specialista diabetologo nel diagnosticare prima e trattare poi i soggetti diabetici.

La letteratura ci viene in aiuto, ma soprattutto le linee Guida, che vengono periodicamente

elaborate dalle società scientifiche, evidenziano le indicazioni in tema di controllo della pressione arteriosa nei pazienti diabetici, indicando quali i target che si debbono raggiungere e quando possiamo dire che la terapia è efficace.

Tipo di misura	PAS	PAD
In office o clinica	140	90
Ambulatoriale 24 h	125-130	80
Ambulatoriale giorno	130-135	85
Ambulatoriale notte	120	80
A domicilio	130-135	85

Target di pressione nei diabetici e nei pazienti ad alto rischio. Allo scopo di massimizzare la protezione cardiovascolare, l'obiettivo da raggiungere nei pazienti diabetici è stato fissato a $\leq 130/80$ mmHg; gli studi HOT, UKPDS e ABCD (1-4) hanno dimostrato l'utilità di raggiungere questi valori di PA e anche una recente metanalisi (5) ha confermato questo assunto. Dallo studio Progress (6) vengono invece le conferme di come abbassare la PA da 147/86 mmHg a 138/82 mmHg nei pazienti con pregresso stroke abbia comportato una riduzione della recidiva di ictus del 28% e di eventi cardiovascolari del 26% rispetto al placebo. Non altrettanto convincenti sono le prove dell'utilità di una PA $\leq 130/80$ mmHg in altri gruppi ad alto rischio. La decisione di intraprendere la terapia dovrebbe essere basata sia sul livello di pressione sistolo-diastolica sia sul livello di rischio totale:

- pazienti con grado 2-3 di ipertensione dovrebbero essere trattati farmacologicamente, in quanto le prove dell'efficacia delle cure sono certe, diversamente da quanto succede per i pazienti in fase 1, per i quali solo recentemente lo studio Fever [7] ha dimostrato l'utilità di abbassare la PA sotto a 140 mmHg;
- in tutti i pazienti dal 1° al 3° stadio ed in quelli in cui si sospetta ipertensione sono suggeriti consigli sul cambiamento dello stile di vita, mentre la somministrazione di farmaci deve essere guidata dai valori del rischio: maggiore questo, più immediato deve essere l'uso dei farmaci.

Nei diabetici, arteriopatici, coronaropatici e in chi ha subito un evento cerebrovascolare, il trattamento va iniziato anche per valori di PA tra 130-139/85-89 mmHg e per i diabetici microalbuminurici è stata dimostrata una riduzione della microalbuminuria usando antagonisti dell'angiotensina anche trattando per valori di PA di 125/75 mmHg. Non esistono dati certi circa l'utilità di iniziare il trattamento anche in quei pazienti con sindrome metabolica o con tre o più fattori di rischio che abbiano valori tra 130-139/85-89 mmHg, anche se questo gruppo è a maggior rischio sia di malattie cardiovasco-

lari sia di sviluppare uno stato certo di ipertensione. Numerosi trial randomizzati, che hanno confrontato i diversi tipi di trattamento, hanno dimostrato che per una riduzione dei valori pressori simile esistono solo lievi differenze nella morbilità e mortalità cardiovascolare tra le diverse classi di farmaci, confermando che i benefici dipendono solo dalla riduzione della pressione. Tutte le recenti metanalisi confermano che una riduzione della pressione di 10 mmHg comporta, indipendentemente dal farmaco usato, una notevole riduzione sia degli stroke che degli eventi coronarici. Alcuni farmaci, però, esercitano effetti benefici aggiuntivi indipendentemente dalla riduzione della pressione:

- i calcio antagonisti riducono lo stroke;
- gli ACE inibitori riducono gli eventi coronarici.

Ad ogni modo i calcio antagonisti si sono dimostrati meno protettivi dei betabloccanti, dei diuretici, degli ACE inibitori e degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina nella comparsa di nuovi casi di scompenso cardiaco. Anche nello studio Value [8], dove l'end point valutabile per lo scompenso era l'ospedalizzazione, i calcio antagonisti si sono dimostrati inferiori agli antagonisti dell'angiotensina.

Quale può essere ritenuto il miglior approccio per il trattamento antipertensivo nei diabetici?

1. Se possibile dovrebbero essere incoraggiati cambiamenti dello stile di vita in tutti i diabetici, in particolare perdita di peso e riduzione del consumo di sale.
2. Il target pressorio dovrebbe essere $<130/80$ mmHg e la somministrazione di farmaci iniziata subito anche per i pazienti con PA normale alta (130-139/ 85-89 mmHg).
3. Per abbassare la pressione possono essere usati tutti i farmaci tollerati; spesso è necessario ricorrere a 2 o più farmaci.
4. Numerose evidenze dimostrano che abbassare la pressione esercita un effetto protettivo sia sulla comparsa che sulla progressione di danni renali.
5. Un'ulteriore protezione può essere ottenuta utilizzando un bloccante del sistema renina angiotensina (ACEI o ARB).

6. Un antagonista del sistema renina-angiotensina dovrebbe sempre far parte di qualsiasi terapia combinata e dovrebbe essere farmaco di prima scelta quando è sufficiente la monoterapia.
7. La presenza di microalbuminuria dovrebbe suggerire l'uso di farmaci antipertensivi anche quando la PA è nel range normale alto. In virtù del loro effetto antiproteinurico, sono da preferirsi gli antagonisti del sistema renina-angiotensina.
8. La strategia terapeutica deve prevedere interventi contro tutti i fattori di rischio, compresa la somministrazione di una statina.
9. In considerazione della maggiore frequenza di ipotensione ortostatica, la PA non dovrebbe scendere sotto il valore di 110/70 mmHg.

Nuovi casi di insorgenza di diabete. In quasi tutti i trials dove si è valutata la comparsa di nuovi casi di diabete tra gli ipertesi in trattamento, è stato dimostrato che diuretici e betabloccanti provocano più spesso casi di nuovo diabete rispetto ad ACE, ARB e calcio antagonisti ed i primi 2 principi attivi sembrano meno diabetogeni dei calcio antagonisti. Diuretici e beta bloccanti sembrano inoltre responsabili della comparsa di nuovi casi di diabete più del placebo, mentre ACE e ARB meno, anche se negli studi di confronto il gruppo di controllo era costituito da un pool di pazienti in trattamento con farmaci diversi comprendenti anche diuretici e betabloccanti.

Nefroprotezione. In merito alla questione se le due classi di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina abbiano diversa efficacia nel rallentare/prevenire la nefropatia diabetica, la metanalisi di Casas [9] sugli studi condotti fino al 2005 sull'utilizzo di ACE-i o di ARBs versus altre classi di farmaci ha evidenziato un rischio relativo di 0.71 (95% CI 0.49—1.04) per il raddoppio della creatinina, ma un minimo effetto sull'insufficienza renale conclamata. Il confronto vs placebo ha evidenziato un maggior effetto ipotensivo degli ACEi verso gli ARBs.

Bibliografia essenziale

1. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998, 351: 1755–62. RT
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998, 317: 703–13. RT
3. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002, 61: 1086–97. RT
4. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23 (Suppl.2): B54–B64. RT
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005, 165: 1410–9. MA
6. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001, 358: 1033–41. RT
7. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005, 23: 2157–72. RT
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine. *Lancet* 2009, 373: 1122–32. RT

- dipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004, 363: 2022–31. RT
9. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, MacAllister R. Effect of inhibitors of the renin-

angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005, 366: 2026–33.

Controllo lipidico

Vittorio Di Carlo, ¹Olga Eugenia Disoteo

Medicina Generale, Palermo; ¹S. C. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

I pazienti con diabete mellito tipo 2 presentano un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, che rappresentano la più importante causa di morbilità e mortalità in questa popolazione. L'elevato rischio cardiovascolare nel diabetico ha origine multifattoriale e pertanto le anomalie lipidiche devono essere identificate e trattate precocemente come parte del trattamento del rischio cardiovascolare globale. L'elevata mortalità per cause aterogene del diabetico trova uno dei suoi fondamenti nell'alterazione del quadro lipidico più comune, che non a caso è anche quella di più frequente riscontro nei pazienti con patologia cardiovascolare non diabetici: ipertrigliceridemia, non solo a digiuno ma anche post prandiale, con incremento di chilomicroni, VLDL e dei loro remnant per alcune ore, diminuzione del colesterolo HDL, presenza di lipoproteine LDL, in concentrazione paragonabile alla popolazione generale ma, più piccole e dense. La patogenesi di tali alterazioni è da ricondursi non solo all'insoddisfacente controllo glicemico, se presente, ma all'insulino-resistenza e alle altre anomalie metaboliche ad essa associate. La complessità dei meccanismi patogenetici della dislipidemia del diabete tipo 2 rende ragione delle difficoltà che si incontrano ad ottenere la normalizzazione del profilo lipidico raggiungibile solo con un'adeguata strategia terapeutica tendente all'ottimizzazione del controllo glicemico, al miglioramento dell'insulino-resistenza e con l'impiego di farmaci specifici. Così come per i soggetti non diabetici, i lipidi nel diabetico possono essere alterati da fattori indipendenti dalla glicemia o dall'insulino-resistenza,

come la presenza di insufficienza renale, ipotiroidismo, disordini genetici del metabolismo delle lipoproteine, uso di alcol, diuretici tiazidici, ciclosporina, estrogeni, rapamicina. Nel diabete tipo 1 il profilo lipidico è strettamente correlato al quadro clinico, in fase di scompenso glicemico si hanno grossolane alterazioni del metabolismo delle lipoproteine, caratterizzate da aumento delle VLDL e cospicua riduzione delle HDL. Il trattamento con insulina e il miglioramento dei livelli di glicemia comportano generalmente una normalizzazione del profilo lipidico, tuttavia la situazione cambia in presenza di microalbuminuria, e tali pazienti tendono caratteristicamente a presentare un aumento sia delle LDL che delle VLDL nonché una riduzione delle HDL.

Gli obiettivi terapeutici nel diabetico, secondo gli standard italiani di cura, sono colesterolo LDL < 100 mg/dl nei pazienti diabetici di età <40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio cardiovascolare, ottenibile anche con l'impiego di statine in aggiunta alle variazioni dello stile di vita quando i valori di colesterolo LDL sono > 130 mg/dl. Nei diabetici ad alto rischio (uno o più fattori di rischio cardiovascolare) la terapia ipolipemizzante deve essere iniziata indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. L'obiettivo terapeutico è il raggiungimento di valori di colesterolo LDL <100 mg/dl (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A). Nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, valori di colesterolo LDL <70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico

tico. Ulteriori obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori plasmatici di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna.

La prevenzione e il trattamento della dislipidemia diabetica si basa prima di tutto sulle modifiche dello stile di vita; se ciò non consentirà di raggiungere gli obiettivi, sarà indispensabile ricorrere al trattamento farmacologico. L'approccio nutrizionale è il fondamento del trattamento del diabete, ma la presenza di anomalie dei lipidi plasmatici richiede un intervento dietetico intensivo. È fondamentale incoraggiare il calo ponderale, consigliando riduzione dell'apporto calorico, aumento dell'attività fisica e adeguata variazione della composizione della dieta. Il miglioramento del compenso glicemico e alcuni farmaci ipoglicemizzanti influenzano positivamente il profilo lipidico del paziente diabetico: in particolare la metformina, indipendentemente dai suoi effetti ipoglicemizzanti, causa una modesta riduzione dei trigliceridi; i tiazolidinedioni riducono i trigliceridi e aumentano il colesterolo HDL, ma possono determinare un lieve aumento del colesterolo LDL; la terapia insulinica riduce i trigliceridi e induce un lieve aumento del colesterolo HDL. Ciononostante è infrequente osservare, anche a normalizzazione del compenso glicemico, una correzione

completa della dislipidemia. Nella stragrande maggioranza dei pazienti è indispensabile iniziare un trattamento farmacologico e nei pazienti diabetici con pregresso evento cardiovascolare la terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita a causa dell'imminente rischio di recidive. La scelta dei farmaci da utilizzare si basa principalmente sulle caratteristiche del profilo lipidico. La riduzione dei livelli di colesterolo LDL è considerato obiettivo primario della terapia della dislipidemia nel paziente diabetico. I farmaci di prima scelta sono le statine, i fibrati hanno dimostrato una qualche efficacia e andrebbero presi in considerazione in presenza di bassi livelli di HDL. Altri farmaci che abbassano il colesterolo LDL sono l'acido nicotinic, l'ezetimibe, le resine. Particolarmente utile, nel paziente diabetico, l'associazione tra statine e ezetimibe, che consente di potenziare l'effetto terapeutico ipocolesterolemizzante, riducendo il rischio di eventi avversi associato all'uso di statine ad alte dosi.

Bibliografia essenziale

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito AMD SID
2. Clinical Practice Recommendations ADA
3. Global Guideline for Type 2 Diabetes IDF

Controllo della coagulazione

Francesco Calcaterra, Mauro Martini¹

U.O. Diabetologia ed Endocrinologia ULSS4, Schio (Vicenza); ¹Medicina Generale, Milano

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità nei soggetti diabetici. Lo sviluppo della patologia cardiovascolare è legato al determinarsi di eventi tromboembolici a cui contribuiscono numerosi fattori di rischio e fra questi è da sottolineare lo squilibrio del sistema emostatico, in particolare le alterazioni dell'endotelio, della funzione piastrinica, della coagulazione e del sistema fibrinolitico.

Alterazioni dell'endotelio. L'endotelio è un organo con una funzione dinamica di regola-

zione tra meccanismi trombogenici, anticoagulanti e fibrinolitici. In condizione di iperglicemia si ha un ridotto rilascio di prostaciclina e NO, che in condizioni normali inibiscono l'attivazione piastrinica e favoriscono il rilasciamento delle cellule muscolari lisce. Inoltre il fattore di von Willebrand, proteina pro coagulante, è sintetizzato in eccesso dall'endotelio e viene considerato spia della funzione endoteliale.

Alterazione della funzione piastrinica. L'attivazione piastrinica rappresenta una fase

centrale nella formazione del trombo arterioso. L'iperaggregabilità piastrinica del soggetto diabetico sarebbe in parte determinata da un'esagerata capacità delle piastrine di legare sia il trombosano che il fibrinogeno, accompagnata da una ridotta capacità legante per la prostaciclina.

Alterazioni della coagulazione. Il diabetico mellito può essere considerato di per sé una condizione di ipercoagulabilità. Risultano infatti significativamente più elevati: il fattore VII, il fattore VIII, il fibrinogeno. Risultano aumentati pure il fibrinopeptide A ed il frammento di protrombina 1 + 2, che rappresentano rispettivamente la quantità di fibrinogeno che è trasformata in fibrina e la quantità di trombina prodotta in circolo, e i livelli antigenici del fattore X. Al contrario, risultano diminuiti gli inibitori della coagulazione, come l'antitrombina III, la proteina C e il cofattore eparinico II.

Alterazioni del sistema fibrinolitico. È nota da tempo nel diabetico la riduzione dell'attività fibrinolitica, che è strettamente correlata con gli alti livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1). Recentemente è stato individuato un nuovo potente inibitore della fibrinolisi, denominato inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina (TAFI), sintetizzato nel fegato, nel tessuto adiposo e nelle cellule endoteliali. Altra molecola interessante è la lipoproteina (a) o Lp(a). Essa inibisce l'attivazione del plasminogeno, in quanto ha una struttura simile ad esso senza la capacità di convertirsi in un enzima plasmino-simile. Recentemente sono stati chiamati in causa i fenomeni infiammatori che determinano un incremento delle concentrazioni plasmatiche di citochine e di proteine della fase acuta come la proteina C reattiva, l'alfa-glicoproteina acida ed il fibrinogeno. È stato dimostrato che l'infiammazione modifica il bilancio emostatico in senso trombotico attraverso vari meccanismi, tra cui l'inibizione della fibrinolisi dovuta principalmente all'aumento del PAI-1.

Meccanismi patogenetici. L'iperglicemia rappresenta la causa patogenetica della trombofilia, attraverso un meccanismo legato alla gli-

cosilazione non-enzimatica o favorendo un aumentato stress ossidativo.

Approccio terapeutico. Esistono al momento numerosi farmaci che hanno già dimostrato efficacia nel contrastare le alterazioni coagulative del diabetico o che potenzialmente potrebbero essere usati. È chiaro che il primo approccio deve comunque essere l'ottimizzazione del controllo glicometabolico. In questo contesto possono trovare posto anche gli antiossidanti. Bisogna inoltre ricordare che le sulfoniluree hanno dimostrato in vivo un effetto antiaggregante piastrinico e stimolante la fibrinolisi. Anche i fibrati in genere sembrano rivestire un effetto positivo sulle alterazioni della coagulazione, così come gli acidi grassi omega-3. Per quanto riguarda il trattamento con aspirina, non vi sono dati conclusivi, anche se questo trattamento sembra essere efficace una volta raggiunto un buon equilibrio glicometabolico.

Bibliografia essenziale

1. Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin* 2004, 22: 511-26.
2. Erem C, Haccihanoglu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005, 14: 22-30.
3. Ceriello A, Giugliano D, Quattraro A, Delo Russo P, Marchi E, Torella R. Hyperglycemia may determine fibrinopeptide A plasma level increases in humans. *Metabolism* 1989, 38: 1162-3.
4. Ceriello A, Giugliano D, Quattraro A, Delo Russo P, Torella R. Blood glucose may condition FVII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologica* 1988, 31: 889-91.
5. Bonfigli AR, Marra M, Sirolla C, et al. Interleukin-6 is a determinant of PAI-1 levels in diabetic subjects with the 4 G allele at position -675 of the PAI-1 gene. *Thromb Haemost* 2006, 95: 587-8.

Ipogonadismo: è solo una questione di sesso?

**Giovanni Corona^{1,2}, Gabriella Levato³, Stefano Morittu²,
Alessandra Sforza², Mario Maggi¹**

Unità di Andrologia¹, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Firenze; Unità di Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria², Bologna; ³Medicina Generale, Milano

Diverse evidenze epidemiologiche suggeriscono come l'ipogonadismo maschile rappresenti una complicanza frequentemente associata al paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2). In effetti, sia i dati ottenuti da modelli animali sia quelli ricavati da studi epidemiologici suggeriscono che il testosterone (T) giochi un ruolo cruciale nella regolazione della sensibilità all'insulina. Studi prospettici hanno chiaramente dimostrato che il riscontro di bassi livelli di T possa predire sia lo sviluppo di DMT2 sia di sindrome metabolica (SM). In particolare, Pitteolud e collaboratori hanno dimostrato una correlazione positiva tra livelli di T e sensibilità all'insulina, misurata mediante l'impiego del clamp euglicemico iperinsulinemico indipendentemente dalla composizione corporea. Inoltre, Yalamas e collaboratori hanno dimostrato che la sospensione improvvisa della terapia sostitutiva con T, in pazienti ipogonadici, si associa ad una riduzione della sensibilità all'insulina, senza osservare variazioni nella composizione corporea. In accordo con tali osservazioni, studi condotti su soggetti trattati per carcinoma prostatico mediante soppressione androgenica a lungo termine (≥ 12 mesi) hanno documentato una più alta prevalenza di DMT2 e SM e una più alta mortalità per eventi cardiovascolari (CV).

La relazione tra rischio CV ed ipogonadismo non è ancora del tutto chiarita. Negli ultimi dieci anni è stato ipotizzato che il T possa giocare un ruolo causale nel determinare un'aspettativa di vita inferiore nei maschi. Studi pubblicati negli ultimi tre anni hanno notevolmente modificato questa visione. Dati derivanti dal Massachusetts Male Aging Study e dal Caerphilly Study non hanno dimostrato alcuna associazione tra livelli di T e mortalità globale. I dati longitudinali dello studio Rancho Ber-

nardo suggeriscono che i soggetti con livelli di T totale nel quartile più basso (< 240 ng/dl, 8.1 nmol/L) siano caratterizzati da un aumento di mortalità globale e CV del 40% e del 38% rispettivamente, quando confrontati con il resto della popolazione. Risultati simili sono stati riportati nell'European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk Prospective Population Study. Infine, più recentemente è stato riportato come l'ipogonadismo possa rappresentare un fattore di rischio per mortalità CV nella popolazione diabetica e aumentare il rischio di ictus conclamato o attacchi ischemici transitori nella popolazione generale.

Nonostante i dati a disposizione siano limitati, è possibile sottolineare come il T eserciti effetti positivi sulla reattività vascolare, sull'infiammazione, sulla produzione di citochine, sull'espressione di molecole di adesione e sui livelli sierici di lipidi e di fattori della coagulazione, suggerendo un suo ruolo protettivo sullo sviluppo dell'aterosclerosi e delle complicanze cliniche ad essa correlate.

La disfunzione erettile (DE) rappresenta un'altra complicanza di frequente riscontro nel diabete mellito con una prevalenza stimata variabile dal 27% al 75%. Sebbene fattori psicologici possano giocare un ruolo importante, il contributo della componente organica sembra essere di gran lunga prevalente. Infatti, la DE nel paziente diabetico è strettamente correlata con la durata della malattia, il compenso glicometabolico e la presenza di complicanze micro e macrovascolari.

Diverse evidenze cliniche suggeriscono che la DE possa rappresentare un possibile segno precoce di patologia CV sia nella popolazione generale sia in quella diabetica. In particolare Gazzaruso e coll hanno dimostrato come, in una serie consecutiva di 160 pazienti con dia-

bete mellito tipo 2 apparentemente non complicato, la prevalenza di DE fosse circa 7 volte maggiore (35 vs. 5%) in pazienti con cardiopatia ischemica silente indipendentemente dal controllo glicometabolico e dalla severità della DE. Tali dati sono stati confermati dallo stesso gruppo in un'analisi prospettica su un campione di 291 soggetti e da altri autori. In accordo con tali evidenze abbiamo dimostrato come in un gruppo di 20 pazienti con DMT2 apparentemente non complicato, la velocità di flusso penieno valutato in condizioni di flaccidità correlava in modo inverso con la presenza di una cardiopatia ischemica silente anche dopo correzione di fattori confondenti.

Nonostante la presenza di tali evidenze, appare sorprendente come lo screening della DE e ancor più dell'ipogonadismo nel paziente diabetico venga raramente affrontato sia dal medico di medicina generale sia dallo specialista diabetologo. Ancor più eclatante è la mancanza di studi atti a valutare l'impatto della terapia con T nel controllo metabolico e nella prevenzione del rischio CV.

Un meta-analisi inerente a 17 studi placebo-controllati pubblicati negli ultimi 30 anni ha dimostrato come la terapia con T nel soggetto ipogonadico (testosterone totale < 12 nmol/l, 3.5 ng/ml) sia in grado di ridurre la massa grassa così come i livelli di colesterolo totale. Attualmente solo 4 studi hanno invece analizzato l'impatto sul controllo glicometabolico della terapia sostitutiva con T nel paziente diabetico. Corrales e coll in uno studio pilota su solo 10 pazienti non hanno mostrato alcun miglioramento del profilo glicemico dopo terapia con T. Viceversa sia Boyanov e coll sia Kapoor e coll (quest'ultimo rappresenta l'unico studio placebo-controllato pubblicato fino ad ora), hanno dimostrato come l'introduzione di testosterone possa migliorare ulteriormente il compenso glicometabolico. Risultati simili sono stati più

recentemente confermati da Heufelder e coll in un gruppo di 32 pazienti ipogonadici (T < 12 nmol/L o 3.4 ng/ml) con DMT2 all'esordio clinico seguiti per 52 settimane.

In conclusione, la DE e l'ipogonadismo rappresentano frequenti complicanze del paziente con DMT2. Entrambe tali condizioni sono state associate ad un aumento del rischio cardiovascolare sia nella popolazione generale sia nel paziente diabetico. Sebbene siano necessari ulteriori studi prospettici per valutare a pieno l'impatto della terapia sostitutiva con T sia sul controllo glicometabolico sia sulla prevenzione del rischio cardiovascolare, appare evidente che la stratificazione del rischio CV nel paziente diabetico debba quantomeno prendere in considerazione anche tali fattori di rischio.

Bibliografia essenziale

1. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl* 2009, 32: 431-41.
2. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009 Feb 10. [Epub ahead of print]
3. Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009 Apr 24. [Epub ahead of print].
4. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009, 30: 23-32.
5. Hakimian P, Blute M Jr, Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008, 102: 1509-14.

Aula Gialla 1

L'endocrinologo in terapia intensiva

Chetoacidosi diabetica

Edoardo Guastamacchia*Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari*

La chetoacidosi diabetica è la più frequente emergenza endocrina; la mortalità delle complicanze è stimata attualmente nei paesi occidentali intorno al 2%.^[1] Essa è dovuta ad uno stato di assoluta o relativa deficienza insulinica, si verifica prevalentemente nei pazienti affetti da diabete tipo 1, ma può manifestarsi anche nel diabete tipo 2. Le cause più comuni sono: infezioni (40%), interruzione della terapia insulinica (25%), diabete di nuova insorgenza (15%), altre cause (20%, IMA, accidenti cerebrovascolari, trauma, stress, cocaina, chirurgia, ecc ...).^[1] La chetoacidosi diabetica è caratterizzata da iperglicemia > 300 mg/dl, bassi bicarbonati (< 15 mEq/L) e acidosi (pH < 7.30), con chetonemia e chetonuria; lo stato di acidosi può essere più o meno grave (moderato per pH < 7.2 mEq/L e bicarbonati < 10 mEq/L, severo per pH < 7.1 mEq/L e bicarbonati < 5 mEq/L).^[1] L'assenza di insulina, ormone anabolico per eccellenza, avrà come conseguenza ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti insulino sensibili, aumentata glicogenolisi e gluconeogenesi, esaltate dal contemporaneo aumento degli ormoni contro-regolatori (glucagone, cortisolo, GH, epinefrina) e severa iperglicemia. L'aumentata lipolisi, che si manifesterà a scopo energetico, favorirà a livello epatico la beta-ossidazione degli acidi grassi liberi, con formazione di chetoni e acidosi ad elevato gap anionico. L'iperglicemia e la chetonuria determineranno, mediante diuresi osmotica, disidratazione e perdita di potassio, sodio, fosfati e magnesio. Alla marcata iperglicemia faranno seguito poliuria, polidipsia, nicturia, dimagrimento, crampi e dolori addominali. L'ipovolemia si accompagnerà a secchezza delle fauci, ridotto turgore della cute, bulbi oculari

infossati e talvolta ipotensione ortostatica fino allo shock ipovolemico. L'acidosi e l'ipopotassiemia favoriranno la comparsa di respiro di Kussmaul, alito fruttato, nausea, vomito, ileo paralitico e dolori addominali fino a mimare una condizione da addome acuto. Possono, dal punto di vista neurologico, esser presenti alterazioni dello stato di coscienza di varia entità, dall'obnubilamento al sopore fino al coma. Il monitoraggio della terapia della chetoacidosi si avvarrà di esami di laboratorio, strumentali nonché di dati clinici. I parametri ematici da studiare sono glicemia, elettroliti, pH, bicarbonati, chetoni mediante sangue capillare, cloro, azotemia, creatinemia, magnesio, calcio, fosfati ed emocromo. È bene ricordare che l'emogasanalisi può esser determinata su sangue venoso e non necessariamente su sangue arterioso.^[2,3] Risulterà utile effettuare il calcolo dell'osmolarità plasmatica (vn: 280-300 mOsm/L) che si avvale della seguente formula:

$$\text{osmolarità} = [2Na + \text{glicemia} + 18 + \text{azotemia} \div 2.8]$$

Solitamente nella chetoacidosi è compresa tra 310-350 mOsm/L. L'esame delle urine rivelerà alla diagnosi la presenza di marcata glicosuria e chetonuria; quest'ultima non sarà comunque utile per il monitoraggio della chetoacidosi. L'esame colturale delle urine sarà prezioso per evidenziare eventuali infezioni. Le valutazioni della glicemia e degli elettroliti dovranno essere effettuate ogni ora per 12 ore fino a quando non si raggiungerà una stabilità dei parametri, quindi potranno essere effettuate ogni 4-6 ore.

La determinazione dell'equilibrio acido-base sarà effettuata in funzione dello stato clini-

co. Fra gli esami strumentali di notevole importanza è l'ECG, perché potrà evidenziare i segni di infarto del miocardio, che può essere silente nei diabetici, o più frequentemente rilevare una condizione di ipo o iperpotassiemia. Se il paziente non è sottoposto a monitoraggio cardiaco, dovrebbe essere effettuato ogni 6 ore il primo giorno. I dati clinici da valutare sono pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura, respirazione e stato di coscienza.

La terapia della chetoacidosi diabetica si basa fondamentalmente su reidratazione, somministrazione endovena di insulina e correzione del deficit di potassio. L'uso dei bicarbonati, per le possibili complicanze ad essi associate (alcalosi tardiva da rimbalzo, spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina con possibile peggioramento dell'ossigenazione tissutale, riduzione del pH del liquor con acidosi paradossa a livello cerebrale) dovrebbe essere preso in considerazione solo quando pH è < 7.1. I livelli di bicarbonati rientrano solitamente nella norma con idratazione e terapia insulinica. Quantità e tipo di liquidi da infondere dipenderà ovviamente da entità della disidratazione e patologie concomitanti. La terapia insulinica, che dovrà iniziare almeno 1 o 2 ore dall'inizio della idratazione, si avvarrà esclusivamente di insulina rapida o ultrarapida.^[4] Inizialmente è consigliabile infondere da 0.1 a 0.3 U/Kg di insulina in bolo e proseguire con 0.1-0.2 U/Kg in infusione continua; l'ideale è ridurre la glicemia di 50-70 mg/dl per ora. Altra decisione terapeutica fondamentale è rappresentata dalla reintegrazione del deficit di potassio, che dovrà iniziare contemporaneamente alla reidratazione e prima dell'inizio della terapia insulinica. Ovviamente la quantità di potassio da infondere sarà differente a seconda della severità

dell'ipotassiemia (solitamente si somministrano 2/3 come cloruro e 1/3 come fosfato). La terapia della chetoacidosi può essere complicata, soprattutto in pediatria, dall'edema cerebrale^[5], pertanto è fondamentale non riportare la glicemia alla norma troppo rapidamente; cautela nella reidratazione è necessaria anche nei soggetti con scompenso cardiaco, ipertensione, edema, cirrosi epatica o insufficienza renale. Altre possibili complicanze sono rappresentate da infezioni, tromboembolie, aritmie cardiache ed edema polmonare. Solitamente comunque la prognosi è eccellente se idratazione, terapia insulinica e correzione del deficit di potassio sono effettuati con l'opportuna cautela considerando le peculiarità di ciascun caso.

Bibliografia essenziale

1. Rucker DW. Diabetic ketoacidosis. Updated Jul 1 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/766275-overview>
2. Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, Gaddis G. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* 2003, 10: 836-41.
3. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006, 7: 75-80.
4. Hamdy O. Diabetic ketoacidosis. Updated July 14 2008. <http://emedicine.medscape.com/article/118361-print>
5. Hom J, Sinert R. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2008, 52: 69-75.

Euthyroid sick syndrome

Vincenzo Giammarco

UOSD Endocrinologia, Ospedale S. Spirito - ASL RME, Roma

Molto spesso gli endocrinologi ospedalieri sono chiamati in consulenza per problemi di “dosaggi ormonali tiroidei anormali”, prevalentemente presso reparti di Terapia Intensiva, UTIC, ma anche Medicina Interna e SPDC. Tale ricorrenza è riconducibile all’alta incidenza presso questi reparti della **Euthyroid Sick Syndrome (ESS)**: “alterazione dei dosaggi ormonali (TSH, FT3, FT4) nel corso di malattie non tiroidee, con normalizzazione dopo la guarigione dalla malattia non tiroidea”. La ESS può essere considerata una risposta adattativa del sistema neuroendocrino a malattie e traumi maggiori. Le peculiarità cliniche che caratterizzano i pazienti ricoverati in questi reparti sono: *gravità della patologia e terapia plurifarmacologica*. Ambedue queste condizioni possono essere responsabili di “alterazione” dei dosaggi ormonali tiroidei, non corrispondenti a reali disturbi funzionali della ghiandola. Oltre la ridotta accuratezza dei test biochimici in corso di malattie gravi, che è comunque necessario tenere presente, molte sono le cause, sostanzialmente riconducibili a tre meccanismi patogenetici: alterata produzione (conseguente ad effetti sull’asse ipotalamo-ipofisi-tiroide), ridotta conversione di T4 a T3, variazione quantitativa della TBG.

Vari sono i quadri biochimici riscontrabili. Molto spesso ritroviamo solo il TSH basso (10% dei pazienti ospedalizzati) con FT3 FT4 normali. L’alterazione iniziale più frequente è la *Low T3 syndrome*: FT3 bassa (con elevate rT3 ed FT4, TSH nei limiti). Ma in condizioni di maggiore gravità anche la FT4 può essere ridotta. Questa “gradualità”, *gravità-correlata*, ha indotto alcuni autori a suggerire l’uso di FT3 ed FT4 come indicatori prognostici di mortalità in alcune circostanze particolarmente gravi. Si comprende come in tali condizioni sia buona regola rivalutare i dosaggi ormonali dopo il miglioramento della malattia non tiroidea, evitando diagnosi che potrebbero rivelarsi fallaci.

Alcuni autori hanno addirittura suggerito di non dosare gli ormoni tiroidei in tali condizioni. In quest’ottica la diffusione del TSH Reflex come primo esame di screening per la funzione tiroidea potrebbe creare problemi medico-legali. Per evitarli è indispensabile escludere la presenza di patologie che con la SES possono essere confuse: ipotiroidismo centrale isolato e ipopituitarismo.

Trattamento. Anche se De Groot ha sottolineato l’utilità del trattamento sostitutivo nella ESS, non vi sono studi prospettici che indichino rischi e benefici della terapia con ormone tiroideo.

Bibliografia essenziale

1. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the “euthyroid sick syndrome”. *Endocr Rev* 1982, 3: 164-217.
2. Wehmann RE, Gregerman RI, Burns WH, et al. Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N Engl J Med* 1985, 312: 546-52.
3. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1688-94.
4. Nelson JC, Weiss RM. The effect of serum dilution on free thyroxine (T4) concentration in the low T4 syndrome of nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61: 239-46.
5. Gangemi EN, Garino F, Berchiolla P, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients. *Burns* Sep 2008, 34: 817-24.
6. Pimentel CR, Miano FA, Perone D, et al. Reverse T(3) as a parameter of myocardial function impairment in heart failure. *Int J Cardiol* May 8 2009.
7. Clinical case. Sick euthyroid syndrome in a patient with multilobar pneumonia. *BMJ* 2001.

Ipocalcemia grave

Maurizio Poggi, A De Venanzi, Chiara Pascucci, Vincenzo Toscano

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Per ipocalcemia si intende la riduzione della concentrazione plasmatica di calcio al di sotto dei valori di riferimento del laboratorio (in media 8.4 mg/dl) in presenza di una normale concentrazione delle proteine plasmatiche. L'ipocalcemia viene definita grave quando i valori di calcemia corretta sono ≤ 7 mg/dl. Le cause più frequenti di ipocalcemia grave sono: asportazione accidentale delle paratiroidi in corso di tiroidectomia e altri tipi di ipoparatiroidismo, insufficienza renale acuta, deficit di vitamina D. Le alterazioni metaboliche del calcio sono comuni nella pratica clinica. Ad esse si possono associare disordini del fosforo e degli ormoni regolatori di tali elettroliti.

I segni caratteristici dell'ipocalcemia grave sono irritabilità neuromuscolare e parestesie, ansia, irritabilità e crampi muscolari. Nei casi più gravi possono insorgere spasmo bronchiale e laringeo con convulsioni generalizzate.

La diagnosi di ipocalcemia si basa sulla determinazione del calcio sierico e dell'albuminemia. Va sempre esclusa l'eventuale presenza di ipoparatiroidismo, insufficienza renale, ipomagnesemia, ipovitaminosi D, iperfosforemia.

Riguardo la terapia ottimale dell'ipocalcemia va premesso che, ad oggi, non esistono trial clinici randomizzati che abbiano valutato i più comuni approcci. Esistono procedure terapeutiche raccomandate dagli esperti che prevedono l'utilizzo di calcio per via endovenosa quando sono presenti segni/sintomi di ipocalcemia grave (spasmi muscolari a livello delle estremità e del viso; prolungamento del QT), oppure calcemia corretta < 7.5 mg/dl in paziente asintomatico. In presenza di sintomatologia più sfumata e con un calcio corretto > 7.5 mg/dl, si consiglia di iniziare la terapia con calcio per os,

da passare ad endovenosa solo se i sintomi non migliorano entro un breve intervallo di tempo. Il calcio gluconato è ritenuto essere la migliore formulazione da somministrare per ev per l'ottima tollerabilità. Il calcio per via ev, in qualsiasi formulazione, deve essere diluito per evitare irritazione della parete del vaso. Durante l'infusione il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio elettrocardiografico al fine di valutare l'eventuale insorgenza di aritmie, possibili se la correzione fosse troppo rapida. Particolare attenzione nei pazienti che assumono digossina.

Caso clinico. Viene presentato il caso di un uomo di 60 anni affetto da grave iperparatiroidismo primitivo (PTH 4458) sottoposto ad intervento di paratiroidectomia destra con referto istologico di: adenoma paratiroideo atipico. Nei giorni immediatamente successivi all'intervento chirurgico il paziente sviluppa gravissima ipocalcemia (raggiunti valori di Ca sierico 5.2 mg/dl). La terapia, visti i valori, ha reso necessaria una supplementazione per mezzo di catetere venoso centrale e solo dopo circa 20 giorni di infusione è stato possibile raggiungere valori stabili che consentissero il passaggio alla terapia per os. Nel corso del caso verrà discusso l'iter diagnostico seguito e l'approccio terapeutico intrapreso.

Bibliografia essenziale

1. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist* 1996, 6: 10.
2. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008, 359: 391.
3. Cooper MS, Gittoes N. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008, 336: 1298–302.

Steroidi e shock

Ernesto De Menis - Paolo Tramontin

U.O. Medicina Interna – Ospedale Generale Montebelluna (TV)

Le malattie critiche rappresentano una classica condizione di attivazione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Il grado di attivazione è dipendente dalla severità della condizione critica e risulta massimale nelle sepsi, in particolare nello shock settico. L'asse HPA presenta una risposta bifasica allo stress. Nella fase iniziale (ore, giorni) domina l'aumento della secrezione di ACTH, sostenuta da CRH ed interleuchine; tale fase potrebbe avere effetti benefici (controllo della flogosi, aumento della reattività cardiovascolare, disponibilità di substrati energetici). Nella fase successiva (settimane) la secrezione di ACTH si riduce, ma persistono elevate concentrazioni di cortisolo per meccanismi ancora non chiariti; tale fase avrebbe effetti principalmente dannosi come la persistente iperglicemia, l'ipotrofia muscolare, la suscettibilità alle infezioni.

L'attivazione dell'asse HPA e le note proprietà anti-infiammatorie e cardiovascolari dei glucocorticoidi (GC) fecero ipotizzare un utilizzo dei GC nelle sepsi: i trials clinici iniziali utilizzarono dosi elevate di GC, attualmente sconsigliate dopo la dimostrazione dell'aumentata mortalità nei trattati.

Nelle malattie critiche i pazienti con ridotta risposta del cortisolo al test con ACTH (incremento della cortisolemia inferiore a 9 µg/dl) avevano aumentata mortalità rispetto ai pazienti con risposta normale. Tale osservazione condusse alla formulazione del concetto di insufficienza surrenalica relativa. Pertanto si propose l'utilizzo di dosi considerate "fisiologiche" in corso di shock settico. Nel 2002 un trial controllato nello shock settico in Terapia Intensiva (ICU) dimostrò che idrocortisone 200 mg/die e fludrocortisone 0.05 mg/die per 7 giorni miglioravano la sopravvivenza dei pazienti che avevano una ridotta risposta all'ACTH test (1). Tuttavia nel trial Corticus (2) la sopravvivenza risultava sovrapponibile tra i pazienti con

shock settico trattati con idrocortisone o placebo. I dati dei due RCT quindi sono in parte discordanti: diversa tipologia di pazienti, diverso schema e durata di somministrazione dei glucocorticoidi, utilizzo o meno del fludrocortisone possono in parte spiegare tali differenze. Le attuali linee guida (3) sottolineano che i GC non devono essere utilizzati di routine nella sepsi grave e la risposta all'ACTH test non deve essere usata come criterio per il loro impiego. Possibili candidati a terapia con GC sono invece i pazienti in shock con ipotensione non responsiva alla replezione di volume e alle amine; inoltre la dose di glucocorticoidi non deve superare i 300 mg/die.

Il problema dell'insufficienza surrenalica relativa è stato affrontato recentemente sulla base di nuovi dati fisiopatologici, in particolare con valutazione del cortisolo libero (4,5). La cortisolemia dipende non solo dalla secrezione, ma anche dalle concentrazioni di proteine leganti specifiche (CBG) o aspecifiche (albumina) e dalla clearance del cortisolo. Nei pazienti con malattie critiche sono ridotte le concentrazioni di CBG e soprattutto di albumina, pertanto i valori di cortisolemia basale e dopo ACTH non riflettono i valori di cortisolo libero, in particolare nei pazienti con albumina < 2.5 g/L. Nelle condizioni di sepsi, specie con shock, è ben dimostrato che l'aumento del cortisolo libero risulta di gran lunga superiore a quello totale (3-7 volte vs 2-3 volte). Tali osservazioni suggeriscono che il cortisolo libero, determinato direttamente o tramite calcolo attraverso opportune formule (free cortisol index), possa rappresentare un miglior parametro per valutare la funzione surrenalica nei pazienti critici.

In definitiva nel paziente critico rimangono aperti vari problemi riguardo all'adeguatezza della funzione surrenalica:

esiste l'insufficienza surrenalica relativa in alcuni di questi pazienti? Il termine "relativa"

è appropriato o dovrebbe essere sostituito da quello di insufficienza surrenalica “funzionale”?

quale indice biochimico è maggiormente indicativo del grado di secrezione surrenalica e ha il miglior valore prognostico? In particolare il test all'ACTH ha ancora un ruolo? (Ovviamente anche in questi pazienti rimane il test di riferimento per la diagnosi di insufficienza surrenalica “classica”).

qual è il ruolo della resistenza acquisita recettoriale/post-recettoriale ai GC descritta in questi pazienti?

Nella pratica clinica l'Endocrinologo nelle ICU deve considerare che la cortisolemia rimane attualmente l'unico parametro di riferimento e l'insufficienza surrenalica è esclusa da valori random di cortisolo almeno $> 20 \mu\text{g/dl}$; deve comunque valutare la cortisolemia in relazione alle concentrazioni di albumina e ad eventuale emodiluizione; deve rilevare le numerose interferenze farmacologiche, ad es. l'etomidato e l'utilizzo di antimicotici azolici. Infine deve

sempre prendere in considerazione lo sviluppo di una forma classica di insufficienza surrenalica quale la necrosi bilaterale dei surreni su base vascolare.

Bibliografia essenziale

1. Annane, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. JAMA 2002, 288: 262.
2. Sprung, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008, 358: 111.
3. Guidelines for management of severe sepsis and septic shock (2008) in www.survivingsepsis.org
4. Hamrahian, et al. Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2004, 350: 1629.
5. Ho, et al. Septic Shock and Sepsis: A Comparison of Total and Free Plasma Cortisol Levels. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 105.

Aula Gialla 2

Metodologia di ricerca sulle banche dati online

Michele Zini

UOC Endocrinologia, Arcispedale “S. Maria Nuova”, Reggio Emilia

La bibliografia scientifica in medicina è numericamente molto abbondante. Medline, la principale banca-dati medica, contiene ad oggi circa 18 milioni di citazioni, e cresce al ritmo di circa 800.000 nuove citazioni all'anno. A questa grande mole di pubblicazioni scientifiche non sempre corrisponde un'adeguata qualità metodologica, ed anzi molte di esse sono di livello qualitativo basso o molto basso. I dati scientifici ottenuti con metodologia non corretta non consentono di trarre conclusioni solide, ed anzi risultano confusivi, perché forniscono informazioni che possono essere fuorvianti. Il clinico, al contrario, ha bisogno di dati scientifici che siano più affidabili che abbondanti, e poche ma

buone pubblicazioni scientifiche risultano molto più utili di tanti dati di scarso livello.

La conseguenza pratica di ciò è che qualunque ricerca bibliografica deve rispondere ad almeno due esigenze di base:

selezionare il materiale *pertinente*, cioè quello che riguarda l'argomento di mio interesse;

all'interno del materiale pertinente, identificare quello *rilevante*, cioè quello che contiene dati metodologicamente affidabili.

Avendo a che fare con una sorgente di dati di dimensioni ragguardevoli come è Medline, entrambi questi passaggi non possono essere affidati al caso, ma devono essere basati su una metodologia predefinita. L'integrazione

della corretta interrogazione della banche-dati con i concetti della Evidence-Based Medicine consentirà di raccogliere un “evidence-report” con caratteristiche adeguate a formulare una risposta valida al problema clinico di interesse. L’evidence report sarà costituito dalle migliori evidenze primarie e da meta-analisi, e sarà integrato dalle linee-guida esistenti.

Selezione della bibliografia pertinente. Ci si può collegare a Medline attraverso il portale PubMed (<http://www.pubmed.gov>). Interrogare Medline solo con “termini liberi” comporta inevitabilmente un’inaccettabile perdita sia di specificità che di sensibilità, e cioè di efficienza complessiva della ricerca. È opportuno iniziare la ricerca bibliografica in Medline identificando una o più parole chiave (termini *MeSH*). I termini MeSH possono essere facilmente trovati nel *MeSH Database* contenuto in PubMed. Una volta trovato il termine MeSH (trovarne sempre almeno uno; si consiglia di trovarne due, massimo tre) è possibile lanciare la ricerca in Medline. La ricerca può essere se necessario, ma solo a questo punto, rifinita con l’uso di “testo libero”.

In questo modo si selezionano le citazioni pertinenti, cioè con buona approssimazione solo quelle (alta specificità) e tutte quelle (alta sensibilità) che riguardano l’argomento di mio interesse. Come ordine di grandezza, l’uso di questi filtri di solito riduce le citazioni dai 18 milioni iniziali contenuto in Medline ad alcune migliaia (in dipendenza della vastità dell’argomento scelto).

Selezione della bibliografia rilevante. All’interno delle citazioni pertinenti, è possibile inserire altri filtri che enucleano i lavori rilevanti. Si va cioè alla ricerca delle pubblicazioni primarie (dati originali provenienti dalla ricerca clinica) metodologicamente intitolate a fornire dati solidi.

Il presupposto della EBM è che non tutti i tipi di disegno sperimentale sono adatti per fornire risposte valide, ma che ogni tipo di quesito clinico richiede il giusto tipo di progetto sperimentale. PubMed è dotato di una funzione che consente di risolvere in modo approssimativo ma sufficientemente rapido ed efficiente questo aspetto. La pagina *Clinical Queries* propone 4 tipi di quesito clinico (eziologia, diagnosi, prognosi e terapia), ed applica automaticamente i

filtri metodologici adatti per fornire risposte valide a seconda del quesito clinico scelto.

In pratica si agisce con il copia-incolla riportando nella finestra di ricerca delle Clinical Queries la stringa di ricerca utilizzata per la selezione dei lavori pertinenti. In questo modo si selezionano le citazioni rilevanti, cioè quelle che hanno le caratteristiche metodologiche appropriate per fornire dati affidabili. Come ordine di grandezza, l’uso di questi filtri riduce le citazioni dalle migliaia di lavori pertinenti alle centinaia o decine (in dipendenza della vastità dell’argomento scelto).

Partendo dai lavori pertinenti, è possibile anche selezionare pubblicazioni secondarie come meta-analisi e linee-guida. Medline contiene relativamente poche di queste pubblicazioni, e quindi la loro identificazione è più semplice. Dalla pagina delle citazioni pertinenti si può scegliere *Limits* e dentro questo menu scegliere “Meta-analysis” o “Practice Guideline”. Il filtro così applicato restringe la ricerca al tipo di prodotto editoriale richiesto. Attenzione a non applicare i Limits ai lavori rilevanti, perché questo produrrebbe pochissimi o nessun risultato. Si tenga presente che la ricerca di linee-guida in Medline non può considerarsi sufficiente, ma deve essere integrata almeno con la ricerca all’interno della National Guidelines Clearinghouse (<http://www.guidelines.gov>), banca-dati specifica per le linee-guida.

Ampliamento dei risultati della ricerca bibliografica. Può capitare di trovare una citazione che risulta particolarmente utile perché molto strettamente aderente all’argomento clinico di nostro interesse. PubMed restituisce, per ogni ricerca bibliografica effettuata, un elenco parallelo di altre citazioni correlate, che può risultare utile. Analogo risultato si ottiene consultando i *Related Articles*.

In PubMed vengono elencate a parte, e sono quindi facilmente visualizzabili, le *Review*. Quando non sia necessario attingere ai risultati della ricerca primaria ma sia sufficiente lo “stato dell’arte” su un determinato argomento è possibile ricorrere a questi documenti, tipicamente non-EBM ma ugualmente utili quando si ricerca una panoramica dell’argomento, senza eccessivo dettaglio.



The image features a stack of books, with the top one being an open book. The entire scene is overlaid with a semi-transparent blue filter. The date 'Venerdì 20 novembre 2009' is printed in a bold, white, sans-serif font in the upper-middle section. The open book at the bottom shows some text on its pages, including the words 'Child & Dev' and 'Journal of'.

Venerdì 20 novembre 2009

Workshop

8.30 - 10.30

Aula Rossa 1

Radioiodio e tumori della tiroide: le zone grigie

Trattamento ablativo: indicazioni e preparazione I-131 and thyroid carcinoma: indications

Markus Luster

Department of Nuclear Medicine - University of Ulm (Germany)

For many years the recommended therapy for differentiated thyroid carcinoma (DTC), with the exception of unifocal papillary carcinoma ≤ 1 cm in diameter, has consisted of (near) total thyroidectomy followed by post-operative radioiodine ablation of thyroid remnant tissue. Even though results from randomized controlled trials are still missing, this combination has proven its worth as a safe and very effective treatment that resulted in an improved life expectancy and reduced recurrence rate for DTC patients in many observational studies. According to the recently-published European Association of Nuclear Medicine (EANM) guidelines on radioiodine therapy (Luster, 2008; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*), ablation currently is considered a standard component of the primary treatment of DTC patients.

Radioiodine thyroid remnant ablation (RRA) can be defined as the post-surgical therapeutic administration of ^{131}I to patients with DTC with the primary goal of eliminating residual thyroid tissue following thyroidectomy. The procedure's potential benefits include:

- improving the sensitivity and specificity of follow-up testing for DTC persistence or recurrence, i.e., of serum Tg testing, dx-WBS, or both
- permitting sensitive "post-therapy" WBS that may reveal previously occult metastases

- eradicating any microscopic tumour deposits, which may reduce both the frequency of regional recurrences and overall mortality in patients (Tsang, 1998, *Cancer*; Mazzaferri, 2001, *J Clin Endocrinol Metab*).

The amount of activity which should be administered for RRA is still a matter of debate and reported data are somewhat conflicting; randomized trials that are currently underway in Great-Britain and France might give an answer to this question. Some approaches also use a patient-specific tailoring of the activity based on the radiation absorbed dose to the blood or the target dose to the lesion(s). Presently, no data correlating the whole body absorbed dose to radiation induced cancer risk are available. The importance of blood based dosimetry, however, is to avoid unwanted bone marrow toxicity when treating patients.

An elevated TSH level in the blood is essential for efficient thyroid remnant ablation because TSH greatly enhances the ^{131}I uptake into thyroid tissue.

In the past, TSH elevation has been achieved by weeks-long thyroid hormone withdrawal (i.e., temporarily stopping thyroid hormone therapy) or withholding (i.e., delaying starting thyroid hormone therapy after thyroidectomy). Thyroid hormone withdrawal or withholding (THW), however, renders pa-

tients clinically hypothyroid, a state that frequently induces morbidity that can have important negative effects on patients' ability to work, study and pursue leisure activities, on their quality-of-life (QOL) and on their concomitant psychological, cardiac, cerebrovascular, lipidemic, renal and other disorders (Duntas, 2007, *Eur J Endocrinol*).

Recombinant human TSH was developed to provide TSH elevation to stimulate radioiodine uptake, Tg secretion, or both while sparing patients THW and consequent hypothyroid morbidity and QOL impairment (Ladenson, 1997, *New Engl J Med*; Haugen, 1999, *J Clin Endocrinol Metab*). In addition, very likely because of improved renal function and, as a consequence, more rapid excretion of peripheral ¹³¹I under euthyroid versus hypothyroid conditions, rhTSH appears to decrease radiation exposure of extra-thyroidal tissues and blood after RRA. This decreased exposure potentially may reduce length of stay under radioprotection conditions, the long-term risk of second primary malignancies, or both. Recombinant thyrotropin administration also provides more rapid and predictable TSH elevation than does THW.

A question that remains is whether the current regimen is suitable to allow adequate uptake and dose delivery also in distant metastases. These lesions tend to have lower ra-

dioiodine uptake because of variable degrees of de-differentiation, e.g. lower uptake of radioiodine due to a loss of NIS expression, and lower organification of radioiodine, mainly due to a decreased expression of TPO. Clinical studies are thus required to compare absorbed doses following both methods on an intra-individual study set-up. Radioiodine uptake remains present following TSH stimulation in approximately 2/3 of patients with persistent or recurrent DTC. The outcome of ¹³¹I therapy is related to the radiation dose delivered to the thyroid cancer tissue and to its sensitivity to radiation. Low mean absorbed doses are associated with poor tumor responses, but even in the presence of adequate ¹³¹I uptake, cure is rarely observed in patients who are older, have a large tumor burden, and/or poorly differentiated tumors, suggesting a decreased radiosensitivity. In such patients, FDG (glucose) uptake is usually high (the so called "flip-flop phenomenon"). In those cases a multidisciplinary approach based on individual risk stratification is warranted. During the lifelong follow-up phase patients are maintained on thyroid hormone supplements. On a variable schedule thereafter, patients are followed for thyroglobulin testing and/or radioiodine whole-body scanning and neck ultrasound to detect recurrent or residual thyroid cancer.

Trattamento della malattia avanzata

Daniele Barbaro

Sezione Endocrinologia e Diabetologia ASL 6 Livorno

Il carcinoma tiroideo differenziato ha una prognosi eccezionalmente buona. Al momento della diagnosi la malattia si presenta con estensione linfonodale in percentuale variabile dal 20 al 50% a secondo delle casistiche, mentre, con l'eccezione delle neoplasie scarsamente differenziate, le metastasi a distanza sono rare. Dopo tiroidectomia totale (e, se necessaria, linfoadenectomia) e trattamento radiometabolico la probabilità di remissione completa ad un anno

è variabile fra l'80 e il 90% per i carcinomi a basso rischio, a secondo dei criteri considerati e delle casistiche. Una prognosi sfavorevole si riscontra essenzialmente nei tumori in stadio avanzato con istotipi più aggressivi oppure nelle forme a scarsa differenziazione.

La gestione della malattia avanzata può riferirsi sostanzialmente a tre condizioni:

1. persistenza di malattia dopo intervento chirurgico (per la difficoltà di resezione a cau-

sa di estesa infiltrazione di tessuto fibroadiposo peritiroideo, trachea, esofago e/o grossi vasi del collo)

2. recidiva locale e/o regionale
3. metastasi a distanza.

Per l'identificazione della malattia persistente o recidivante e delle metastasi a distanza ci si avvale di tecniche di imaging radiologico (ecografia, Rx, TC, RM) e della scintigrafia whole body con radioiodio. L'impiego della PET/CT con ^{18}F FDG è particolarmente utile in caso di lesioni non captanti il radioiodio. In presenza di recidiva loco-regionale si ha ancora una possibilità di remissione in 2/3 dei pazienti, soprattutto nei casi meno estesi. Viceversa, in presenza di metastasi a distanza la possibilità di remissione non supera il 30% dei casi. Le linee guida sia dell'ETA che dell'ATA indicano la rimozione chirurgica (eventualmente seguita dalla terapia con radioiodio) come trattamento elettivo ove possibile, con l'eccezione delle metastasi polmonari micronodulari nei giovani che sono altamente responsive allo Iodio-131. Nei casi in cui l'intervento chirurgico non fosse praticabile, può essere considerato un trattamento radiometabolico, con iodio-131. Tuttavia la diffusione loco-regionale o metastatica può associarsi alla "de-differenziazione" della neoplasia, con scarsa o assente captazione del radioiodio, ed in questo caso opzione possibile è la redifferenziazione con

retinoidi o glitazoni. L'impiego di rhTSH nella preparazione alla terapia radiometabolica della malattia recidivante/metastatica è attualmente "off label" e non vi sono studi controllati e prospettici di comparazione di efficacia rispetto alla sospensione di T4. In caso di perdita totale della capacità iodio-captante vengono utilizzate la radioterapia esterna (che in casi selezionati può essere combinata con il trattamento radiometabolico) più la chemioterapia, per la quale vengono classicamente utilizzati cisplatino e antracicline, oppure più recentemente farmaci inibitori dei recettori tirosin-chinasici ed antiangiogenetici. Complessivamente il tasso di risposta alla chemioterapia non supera il 20%. Sono stati completati con risultati incoraggianti 2 trials clinici per il sorafenib e 1 per il motesamib. Consultando il sito ClinicalTrials.gov si possono trovare numerosi trials in corso, sia con chemioterapici che con nuovi farmaci. È stato recentemente proposto il trattamento con terapia laser percussiva (PLA) e radiofrequenza in casi particolari a scopi soprattutto palliativi.

Conclusioni. Nei casi a maggiore aggressività la possibilità di remissione si "gioca" con il primo trattamento chirurgico, che nei casi ad alto rischio deve essere più radicale possibile, e con il primo trattamento radiometabolico, che deve essere effettuato con un'attività adeguata al rischio clinico.

Pazienti Tg + con imaging negativo: che fare?

Luca Giovanella

Divisione di Medicina Nucleare e Centro PET/CT, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana - Bellinzona (Svizzera)

Il rilievo di livelli dosabili di tireoglobulina (Tg) circolante associati alla negatività della scintigrafia con radioiodio (WBS) nel corso del *follow-up* di pazienti affetti da DTC e già sottoposti a tiroidectomia e radioiodioablazione rappresenta un contesto clinico particolarmente impegnativo.

Definizioni

a. Tireoglobulina positiva. Si definisce

"positiva" una Tg > 2 ng/mL dopo rhTSH oppure una Tg rilevabile (i.e. > 0.1 ng/mL) in terapia con T4. In entrambi i casi una buona parte dei pazienti non presenta una recidiva ed i valori di Tg diminuiscono spontaneamente. Una recente meta-analisi ha inoltre dimostrato che valori di Tg < 2 ng/mL (on T4) non giustificano l'immediata adozione di provvedimenti terapeutici. **Falsi-positivi:** la Tg può essere

falsamente incrementata dalla presenza di anticorpi eterofili nel siero (1-3% dei pazienti con DTC), possibilità da escludere prima di atti diagnostici (e terapeutici) invasivi e/o somministrazione di radioiodio.

b. DTC iodio-negativo. Una lesione può essere “metabolicamente” ^{131}I -negativa (*i.e. non in grado di accumulare il tracciante*) ma anche “falsamente negativa” cioè non visualizzata benché in grado di concentrare iodio. Questa seconda possibilità si può verificare per:

- le piccole dimensioni della massa cellulare coinvolta;
- la scarsa biodisponibilità di tracciante (*per compromissione post-chirurgica del microcircolo oppure quantità di radioiodio somministrato*).

Pertanto, in relazione alla maggiore attività somministrata, la definizione di lesione iodio-negativa è più solida con elevate attività (*i.e. 3.7 GBq*) che con attività diagnostiche (*i.e. 185 MBq*). **Falsi-negativi:** le modalità di preparazione del paziente (*i.e. dieta ipoidica*) e di stimolazione del TSH (sospensione della terapia ormonale vs rhTSH), la tecnica di esame ed il *training* del medico nucleare sono cruciali per l'ottimizzazione del risultato.

Problema: un paziente con Tg elevata necessita sempre di imaging con radioiodio?

La maggior parte delle recidive/metastasi insorgono nel distretto cervico/mediastinico: pertanto l'ecografia cervicale (US) rappresenta l'esame diagnostico di prima istanza.

Lesioni sospette all'US. Eseguire agoaspirato con esame citologico e dosaggio della Tg. In caso di recidiva/metastasi la chirurgia rappresenta la terapia elettiva. La RTM con iodio-131 (+WBS post-dose) verrà eseguita in base ai dati clinico/patologici ed alla scomparsa della Tg. In caso di chirurgia impraticabile sarà eseguita una RTM con iodio-131 (+WBS post-dose).

US negativa in presenza di Tg elevata: l'approccio è controverso.

- **Approccio pragmatico:** somministrazione

alte attività di iodio-131 (3.7 GBq) + WBS post-dose:

- lesioni iodio-positive: proseguire (fino a WBS negativo);
- lesioni iodio-negative: ricerca lesioni con ^{18}F FDG-PET/CT (ev. imaging convenzionale) e trattamento chirurgico, radioterapico o medico in base al quadro clinico-strumentale e prognostico.

- **Approccio metodologico:** ricercare recidiva/metastasi mediante imaging multimodale (WBS con iodio-131, RM, CT, scintigrafia ossea). Chirurgia, se possibile, altrimenti (*o a complemento*) ^{131}I -RTM e WBS post-dose. Non esistono attualmente dati comparativi in termini clinici e di costo/efficacia e la pratica clinica differisce significativamente in centri diversi, anche in relazione alle differenti disponibilità tecnologiche. L'impiego di iodio-123 (SPET/CT) e iodio-124 (PET/CT) potrebbe consentire uno studio diagnostico (ed ev. dosimetrico) evitando somministrazioni *in cieco* di elevate attività di iodio-131, ma i dati attuali non consentono conclusioni definitive.

Conclusioni. Lo screening per gli Ab eterofili, la valutazione del trend della Tg e l'uso accurato dell'US cervicale possono ridurre la necessità di un imaging di II livello. Quando necessario l'impiego diretto di alte attività di iodio-131 dovrebbe essere valutato in relazione al quadro clinico/patologico, prognostico e radioprotezionistico.

Prospettive - ^{18}F FDG-PET/CT e stratificazione del rischio. La captazione o meno del ^{18}F FDG può essere utile prima della terapia con radioiodio e WBS post-dose per:

- evidenziare lesioni FDG-attive, meno o non iodio-sensibili, che possono essere asportate chirurgicamente;
- evitare o posticipare la terapia nei casi negativi (a prognosi favorevole; possibile wait-and-see e valutazione trend Tg).

Redifferenziazione e terapia con ^{131}I : il punto

Cecilia Vellani, Federica Pallotti, Ettore Seregni

UOC Medicina Nucleare ed Endocrinologia, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

La terapia radiometabolica con ^{131}I costituisce l'approccio terapeutico più efficace nei pazienti portatori di neoplasie maligne derivanti dall'epitelio follicolare della tiroide. La capacità unica della cellula tiroidea di accumulare lo iodio ne costituisce il presupposto biologico. L'incorporazione, l'organificazione e il deposito di iodio in forma di precursori degli ormoni tiroidei è un processo che richiede l'intervento coordinato e regolato di numerose proteine, tra le quali quelle maggiormente note e studiate sono il cotrasportatore sodio-iodio (NIS), la pendrina, la tireoglobulina (Tg), la tireoperossidasi (TPO) ed il recettore per il TSH (TSHR). Nelle forme di carcinoma tiroideo scarsamente differenziato, le cellule tumorali possono subire delle modificazioni che comportano la perdita o la riduzione di espressione delle proteine sopradescritte, con conseguente incapacità delle cellule stesse a trattenere lo iodio, rendendo così inefficace la terapia radiometabolica. In tali neoplasie, caratterizzate da una maggiore aggressività biologica e gravate da una prognosi peggiore, si rende necessaria l'adozione di approcci terapeutici innovativi. Tra questi, quelli maggiormente promettenti sono le cosiddette "terapie molecolari" (generalmente farmaci ad attività anti tirosin-chinasica) e le terapie differenzianti, in grado di riattivare l'espressione di geni coinvolti nel mantenimento del fenotipo differenziato della cellula bersaglio. In ambito tiroideo questi farmaci devono essere in grado di riattivare l'espressione dei geni i cui prodotti sono coinvolti nel metabolismo dello iodio. Le principali classi di composti in grado di aumentare l'incorporazione di radioiodio nei tumori tiroidei (*valutazione sia in studi pre-clinici che in trial clinici*) come agenti differenzianti sono rappresentate da retinoidi e glitazonici.

Retinoidi. Classe di sostanze chimicamente correlate alla vitamina A. Nei tumori soli-

di sono stati studiati come agenti differenzianti principalmente nei carcinomi spino-cellulari del distretto testa e collo. Sono stati sviluppati diversi retinoidi che tra loro differiscono, oltre che per caratteristiche farmacologiche, anche per differente affinità recettoriale. Si legano a due classi di recettori (RAR e RXR) che funzionalmente agiscono come fattori trascrizionali attivati da ligandi. Diversi geni sono posti sotto il controllo trascrizionale dei retinoidi (i più noti sono i geni HOX, coinvolti nel controllo dello sviluppo del piano corporeo) e, per quanto concerne la tiroide, elementi responsivi ai retinoidi sono stati descritti nel promotore del gene NIS. Studi clinici iniziali hanno fornito risultati molto promettenti sulla capacità di questa classe di farmaci, ed in particolare dell'acido 13 cis -retinoico (isotretinoina), nel ridifferenziare i tumori della tiroide inducendone la capacità di captare lo iodio radioattivo. Tuttavia, esperienze più recenti hanno ridimensionato le promesse iniziali ed, al momento, la terapia con retinoidi non può essere considerata come opzione terapeutica standard.

Tiazolidinedioni. Si tratta di una classe di composti utilizzati come agenti ipoglicemizzanti nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. Agiscono come agonisti del recettore PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors). Ligandi naturali di PPAR sono prostaglandine ed acidi grassi. L'attivazione di questi recettori (che funzionalmente agiscono come eterodimeri PPAR /RXR) porta all'attivazione di geni che regolano l'attività degli adipociti e che controllano l'attività proliferativa e la differenziazione di numerose altre cellule tra cui quelle tiroidee. Studi pre-clinici hanno dimostrato la capacità di alcuni tiazolidinedioni, ed in particolare del rosiglitazone, di incrementare la captazione di radioiodio all'interno delle cellule tiroidee neoplastiche. È attualmente in corso un

trial clinico finalizzato alla valutazione dell'efficacia del rosigitazone nell'indurre iodio-captazione in pazienti con metastasi da carcinoma tiroideo non iodiofissanti.

Inibitori delle Istone-deacetilasi. Queste molecole agiscono principalmente alterando la struttura cromatinica, consentendo la trascrizione e l'espressione di geni silenziati. Nelle principali neoplasie maligne, comprese quelle tiroidee, sono di frequente osservazione modificazioni epigenetiche con abolizione dell'attività di geni critici nel mantenimento del fenotipo differenziato. Tra questi composti, che farmacologicamente agiscono inibendo il legame degli istoni con il DNA, quelli attualmente in fase di valutazione nei pazienti portatori di neoplasie tiroidee sono rappresentati dal deipeptide, dall'acido suberoilamide idrossamico (SAHA), dall'acido valproico e dalla tricostatina. Gli studi iniziali con questi composti sono assai incoraggianti.

Agenti demetilanti. La metilazione è un ulteriore meccanismo epigenetico di regolazione dell'espressione genica. L'ipermetilazione blocca la trascrizione genetica ed è stato evidenziato che geni fondamentali per la differenzia-

zione del tireocita, come il gene codificante per il TTF-1, sono spesso ipermetilati, e quindi silenti, nel carcinoma tiroideo. Risultati promettenti sia in modelli pre-clinici che in iniziali studi clinici sono stati ottenuti con la 5-azacitidina e il triossido di arsenico.

Bibliografia essenziale

1. Seregini E, Vellani C, Castellani MR, et al. Redifferenting agent in radioiodine avid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging (accepted)*.
2. Bollag W. New retinoids with potential use in human. In *Retinoids: New Trends in Research and Therapy* (Saurat JH Ed.) Karger, Basel 1985: pp. 274-88.
3. Frohlich E, Machicao F, and Wahl R. Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12: 291 - 303.
4. Kondo T, Nakazawa T, Ma D, et al. Epigenetic silencing of TTF1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Lab Invest* 2009, 89: 791-9.

Raccomandazioni

Nadia Cremonini

UOC Endocrinologia – Ospedale Maggiore-Bellaria - Azienda Usl di Bologna

Trattamento ablativo. Le Linee Guida ATA (1) raccomandano la terapia ablativa per tutti i pazienti (Pz) con carcinoma differenziato (DTC) in stadio III e IV, in stadio II di età < 45 aa, e per la maggior parte dei Pz in stadio II di età ≥ 45 aa, e in stadio I ma con malattia multifocale, N1, invasione extratiroidea o vascolare, e/o istotipi più aggressivi. La Consensus ETA (2) dà indicazione definitiva alla terapia ablativa in presenza di M1, di resezione incompleta del DTC o di resezione completa ma con neoplasia con alto rischio di recidiva (T3 o T4, o N1), non indica il trattamento nei pz a rischio molto basso (resezione com-

pleta, istologia favorevole, DTC monofocale ≤1 cm, N0, M0, intratiroideo), e non raggiunge un consenso per i pz che non rientrano in queste due categorie. Le Linee Guida EANM (3) raccomandano il trattamento ablativo in tutti i pz con DTC >1 cm, indicando come unica eccezione le forme ≤1 cm senza evidenza di M1 o N1, di invasione della capsula tiroidea, esposizione a radiazioni, istologia sfavorevole (cellule alte, cellule colonnari, sclerosante diffusa). Per questo ultimo gruppo di pz sono da considerare altri fattori: familiarità per DTC, presenza di mutazioni molecolari nella neoplasia (i.e. BRAF). La preparazione alla te-

rapia ablativa prevede due modalità che inducono ipotiroidismo:

- in sospensione di L-T4 per 3 settimane e dieta povera di iodio;
- dopo stimolo con TSH ricombinante (rhTSH).

Sempre più si rende necessaria una corretta stratificazione del rischio di recidiva per il DTC, al fine di indicare appropriatamente la terapia ablativa post-chirurgica, e con dosi adeguate.

Trattamento della malattia avanzata. Il DTC e i carcinomi scarsamente differenziati della tiroide possono presentarsi già alla diagnosi in stadio avanzato per estensione loco-regionale al tessuto fibroadiposo e muscolare peritiroideo, infiltrazione di trachea, esofago, faringe e/o grossi vasi, o per N1 massive, o M1, o presentare nel tempo recidive loco-regionali con infiltrazione delle strutture vicine e/o M1. Nel sospetto di malattia avanzata è fondamentale effettuare una stadiazione pre-operatoria (US, CT, RMN, e in caso di malattia non iodocaptante ^{18}F -FDG-PET/CT), al fine di pianificare il trattamento più adeguato, che in tutti i casi in cui sia possibile, prevede come primo step la chirurgia. Anche in presenza di coinvolgimento marcato dell'asse laringo-tracheale e dell'esofago il goal chirurgico è quello di rimuovere completamente la neoplasia ma anche di mantenere una via respiratoria, una funzione fonatoria e digestiva il più adeguate possibili ed una qualità di vita accettabile. Successivamente, si ricorre a terapia iodometabolica e in casi selezionati a radioterapia esterna (EBRT); negli stadi pT4a e pT4b con evidenza di persistenza di malattia, la EBRT aumenta il controllo locale di malattia, con un favorevole impatto anche sulla sopravvivenza. In casi selezionati si può ricorrere a trattamenti minimamente invasivi, a scopo palliativo, sia per la recidiva loco-regionale, sia per le M1. Una minoranza di pz con DTC sviluppa recidiva loco-regionale della malattia o M1 non trattabili chirurgicamente e che non rispondono allo ^{131}I , né a EBRT. L'unico agente chemioterapico approvato dalla FDA per il DTC è la Doxorubicina, che induce una risposta, parziale e transitoria, in una percentuale di pz variabile da 0 a 25%, ed è gravata da

severa mielotossicità e cardiotossicità; l'utilizzo è ristretto ai pz con malattia in rapida progressione, sintomatici, con M1 non iodio-captanti, non trattabili con chirurgia o altre terapie e se non disponiamo di Trial Clinici con altri farmaci. I trial clinici in corso con "target-terapia" evidenziano basse percentuali di risposte parziali ed assenza di risposte complete.

Pazienti con tireoglobulina positiva ed imaging negativo. Nel passato era comune ricorrere al metodo empirico di somministrare una dose terapeutica di ^{131}I , e se riscontro di lesioni iodocaptanti proseguire il trattamento sino ad ottenere WBS negativo; ma molti pz non presentano captazione allo scan post-terapeutico e va sottolineato come una elevata percentuale di pz presenti un buon outcome, specie per le forme ben differenziate con livelli di Tg lievemente aumentati. Oggi crediamo necessario un approccio metodologico, atto a localizzare la recidiva della malattia e la sua estensione, e pertanto, poiché la maggior parte delle recidive insorge nel distretto cervico/mediastinico, l'US è l'esame di prima istanza, seguito da TC mediastino: in caso di localizzazione della malattia, la terapia elettiva è la chirurgia. Se non si rilevano lesioni a livello cervico/mediastinico, è indicata ricerca delle lesioni con ^{18}F -FDG-PET/TC: a) se PET + inviare il paziente al chirurgo se possibile, o considerare altre terapie (EBRT, terapie miniinvasive, trial clinici); b) se PET -, considerare terapia con ^{131}I , o in casi molto selezionati e in particolare in caso di neoplasia scarsamente differenziata, considerare imaging con ^{68}Ga -PET-DOTATOC/TC che in presenza di positività può poi permettere terapia con ^{90}Y -DOTATOC nell'ambito però di trial clinici.

Redifferenziazione e terapia con ^{131}I . In alcuni Pz con malattia avanzata si verifica una perdita di differenziazione del DTC, con scarsa o assente espressione del trasportatore Na/I (NIS) e captazione di ^{131}I . Sono in corso trial clinici di fase II con diversi farmaci atti a ridurre l'uptake di iodio; ad oggi le molecole utilizzate sono retinoidi, bexarotene, agonisti di PPAR- α , inibitori della istone-deacetilasi, agenti demetilanti. Con i retinoidi, i più utilizzati, si

ottiene il re-uptake in una percentuale variabile da 0 a 20%, ma non riduzione della massa neoplastica; sembrano incoraggianti i primi risultati ottenuti con inibitori di istone-deacetilasi e agenti demetilanti. Ad oggi l'utilizzo di terapie di redifferenziazione non è ancora raccomandato nella pratica clinica di routine, ma solo all'interno di trial clinici.

Bibliografia essenziale

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006, 16: 109-42.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 787-803.
3. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, 35: 1941-59.

Aula Blu 1

Gestione del piede diabetico ischemico

(con Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana Chirurgia Vascolare e Endovascolare)

La diagnosi

Alessandro Scorsone

Endocrinologia, Istituto di Clinica Medica, Università degli Studi di Palermo

Il piede diabetico ischemico è una condizione altamente invalidante che, oltre a coinvolgere le arterie degli arti inferiori, con ulcerazione nella maggioranza dei casi e rischio di amputazione elevatissimo, si associa in maniera significativa ad una localizzazione aterosclerotica severa a carico di altri distretti. Nei soggetti con diabete mellito (DM) per ogni incremento di HbA1c dell'1% il rischio di arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) aumenta del 26%. L'arteriopatia ostruttiva periferica è circa 2.5-3 volte più frequente nei diabetici rispetto ai non diabetici, tuttavia i dati di prevalenza sono piuttosto variabili in relazione alla metodica di studio e al parametro considerato come indicativo di AOP. La presenza di claudicatio intermitens, che secondo le linee guida TASC II (Inter-Society Consensus for the Management of PAD 2007) è definibile come la presenza di dolore muscolare localizzato alle gambe (maggiormente ai polpacci con interessamento via via

più prossimale o distale in rapporto alla sede di stenosi/occlusione vasale) con compromissione della capacità di deambulare, è molto spesso assente. Nel soggetto con diabete mellito (DM) il sintomo dolore non è riferito in maniera netta, sia per l'attenuazione (crampi o senso di fatica) che per, come spesso accade, l'assenza di sensibilità dovuta alla neuropatia diabetica quale complicanza associata. La stragrande maggioranza delle ulcere su piede diabetico è di tipo neuroischemico. L'impiego della classificazione di Leriche-Fontaine o la scala Rutherford non trova una correlazione stretta con la presenza e severità dell'arteriopatia nel soggetto diabetico, data la presenza della neuropatia e la ridotta capacità di movimento o l'immobilità del soggetto stesso, soprattutto in presenza di ulcera.

La valutazione in presenza di claudicatio della capacità di marcia, attraverso la misurazione dell'intervallo libero di marcia relativo e assoluto e del tempo di recupero (treadmill

test, tapis roulant, claudicometria in piano), è indicata solo negli studi clinici e nei casi con sintomatologia dubbia e comunque, sempre considerando la coesistenza della neuropatia, è inficiata dalla ridotta/assente sensibilità distale, rimanendo indaginosa e non disponibile in tutti i centri.

L'AOP nei soggetti diabetici è nel 65% dei casi asintomatica, nel 35% si manifesta con claudicatio e nel 10% si presenta già come ischemia critica. I segni e sintomi clinici "classici" dell'arteriopatia ostruttiva periferica (ipotermia, cianosi, ipotrofia...) non si correlano in maniera significativa con la misurazione dell'indice caviglia-braccio (Ankle-Brachial Index o ABI), che in atto rappresenta l'indice di screening e valutazione temporale più affidabile, di basso costo e di maggiore applicabilità. Per il suo calcolo sono necessari una sonda doppler da 5-10 MHz e uno sfigmomanometro. Il rapporto tra picco sistolico pressorio alla caviglia (tibiale posteriore o pedidia) e quello al braccio (il più basso dei due è considerato come l'indice complessivo) è normale se compreso tra 0.91 e 1.3. In tab. 1 è presente la gradazione della severità della AOP secondo ABI.

TABELLA 1	
INDICE ABI	GRADING
0.91-1.30	normale
0.70-0.90	lieve
0.40-0.60	moderata
<0.40	severa
* valori > 1.30 depongono per la presenza di calcificazioni della tonaca media	

L'indice caviglia-braccio è importante quindi per quantificare la gravità di un'arteriopatia, ma soprattutto perché metodica "identificatrice" della arteriopatia (affidabile anche per infermieri e tecnici), e, come tale, "marker" di patologia distrettuale di mortalità cardiovascolare nei soggetti con DM. Si stima infatti che per ogni incremento di 0.1 dell'indice ABI vi sia un incremento della mortalità cardiovascolare del 10% circa. L'indice pressorio può avere una minore

attendibilità nei pazienti diabetici, a causa delle calcificazioni e delle stenosi sequenziali (sensibilità del 70.6% con una specificità dell'88.5%). In questi ultimi pazienti, in quelli con insufficienza renale o con altre patologie determinanti severe calcificazioni dei vasi tibiali, potrebbe essere utile la misurazione della pressione all'alluce ed il calcolo dell'indice alluce-braccio, sebbene le calcificazioni siano spesso anche a carico delle arterie interdigitali, l'alluce sia spesso interessato o addirittura mancante perché amputato in precedenza. Nella pratica clinica comune l'indice ABI rimane un'indagine di facile esecuzione e di ottima sensibilità ed è pertanto al momento il test di screening di primo livello.

Un aspetto diagnostico importantissimo è il riconoscimento della ischemia cronica critica (Critical Limb Ischemia), con la quale si definisce la presenza di ulcera o gangrena o dolore a riposo in soggetti con arteriopatia periferica dimostrata. In presenza di CLI, ad alto rischio di amputazione nei successivi 6-12 mesi, sono rilevabili pressione alla caviglia < 50-50 mmHg (< 30-50 mmHg all'alluce) o ossimetria transcutanea (su dorso del piede) < 30-50 mmHg. L'ossimetria transcutanea, con elettrodo posizionato sul dorso del piede, ci consente, al di là del livello soglia per amputazione maggiore (senza intervento di rivascularizzazione), di ottenere informazioni diagnostiche sulla presenza di ischemia critica e di ottenere informazioni nel contempo prognostiche sul ricorso all'amputazione e al suo livello. L'ecocolor-Doppler è un'indagine non invasiva accurata, come emerge da meta-analisi di studi riguardanti vari segmenti arteriosi nei confronti con l'angiografia ed in molti casi, in associazione con metodiche radiologiche non invasive, ed è in grado di sostituire l'angiografia nella determinazione della strategia terapeutica. L'ecocolor-Doppler è l'esame di primo livello per lo studio morfologico di segmenti delle arterie dell'arto inferiore. È particolarmente indicato per lo studio della biforcazione femorale e delle arterie femorali, superficiale e profonda. Nel distretto femoro-popliteo, per la diagnosi di stenosi $\geq 50\%$ la sensibilità varia dall'82% al 95% con specificità del 96%, e per la diagnosi di occlu-

sione la sensibilità è del 90-95% con specificità del 96-97%. Nel distretto infragenicolare la diagnosi di occlusione presenta sensibilità del 74% e specificità del 93%, mentre per le stenosi > 50% la sensibilità è dell'83% e la specificità dell'84%. Lo svantaggio unico dell'esame ecocolor-doppler risiede nel fatto che è operatore-dipendente e pertanto è affidabile solo in mani esperte. L'esperienza personale è che tale metodica effettuata da personale esperto, non solo per tecnica ecografica, ma soprattutto perché coinvolto nelle strategie diagnostico-terapeuti-

che del piede diabetico, è in grado di valutare in maniera corretta la sede ed il grado della stenosi/occlusione arteriosa.

In conclusione, la diagnostica del piede diabetico ischemico si basa sull'esecuzione in tutti i pazienti diabetici dei test strumentali, dei quali la misurazione dell'indice ABI è di primo livello. La corretta identificazione della presenza di arteriopatia, ancor prima del livello e della severità, consente il successo delle misure terapeutiche e condiziona la prognosi del piede diabetico ischemico.

La terapia medica

Antimo Aiello

UOC Endocrinologia, Campobasso

L'Arteriopatia obliterante cronica degli arti Inferiori è una vasculopatia caratterizzata dalla presenza di stenosi e/o occlusioni, uniche o multiple, a livello delle arterie del distretto aorto-iliaco-femoro-popliteo, che si associa ad una riduzione più o meno cospicua della perfusione del distretto muscolo-cutaneo degli arti inferiori, tale da determinare una progressiva ischemia tissutale. La manifestazione clinica più precoce è la claudicatio (CI), la più grave l'Ischemia Critica (CLI). La causa più comune è rappresentata dall'aterosclerosi (almeno per il 90%), di cui rappresenta la terza manifestazione clinica dopo la cardiopatia ischemica e la malattia cerebro-vascolare. Gli scopi della terapia medica, che è indicata nella CI e solo nei soggetti che non possono essere sottoposti a procedure chirurgiche nella CLI, sono molteplici:

- rallentare la progressione delle lesioni aterosclerotiche stenosanti;
- incrementare la distanza di marcia;
- prevenire o curare le lesioni trofiche;
- ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolari;
- migliorare la qualità di vita.

La TASC II consiglia prima di tutto la correzione dei fattori di rischio:

- fumo di sigaretta;
- diabete mellito;
- ipertensione arteriosa;
- dislipidemia;
- iperfibrinogenemia;
- alterata glicemia a digiuno;
- ipercoagulabilità;
- iperomocisteinemia;
- scarsa attività fisica;
- moderato consumo di alcool (protettivo).

La terapia medica si basa su misure igienico-dietetiche:

- dieta;
- manovre posturali: negli stadi III e IV di Leriche-Fontaine, facendo sporgere i piedi dal letto per brevi periodi (maggior estrazione di O₂; incremento della perfusione trans-stenotica);
- igiene dei piedi;
- attività fisica: training fisico riabilitativo (stimolazione del circolo collaterale di compenso). Negli stadi I e II, dopo 3 mesi circa di esercizio fisico controllato, possibile incremento della distanza di marcia di 2-3 volte. Modifica inoltre favorevolmente gli altri fattori di rischio.

Numerosi sono i farmaci proposti per il trattamento AOP, anche se non c'è ancora un

farmaco di efficacia realmente elevata, capace di determinare una significativa riduzione dei sintomi. Non vi sono studi controllati e randomizzati che abbiano dimostrato l'efficacia nel trattamento primario su un elevato numero di pazienti; diversi studi invece hanno dimostrato l'utilità del trattamento farmacologico in prevenzione secondaria nei pazienti rivascolarizzati. Le molecole proposte sono numerose.

- Farmaci antitrombotici: impiegati per prevenire la progressione dell'AOP e per ridurre le complicanze trombotiche successive ai procedimenti di rivascolarizzazione. In questo gruppo sono utilizzati:
 - anticoagulanti: eparina e warfarin;
 - anti-aggreganti piastrinici: aspirina, ticlopidina, dipiridamolo, picotamide, clopidrogel;
 - trombolitici: streptochinasi, urochinasi, rtPA, eparina sodica.
- Farmaci emoreologici: modificano la viscosità ematica agendo sul fibrinogeno e sull'ematocrito, sulla capacità di deformazione della membrana eritrocitaria e sull'adesività delle piastrine.
- Farmaci metabolici: sembrano migliorare il metabolismo glucidico del muscolo ischemico, aumentando l'estrazione di O₂ e stimolando la beta-ossidazione degli acidi grassi (L-propionil-carnitina/Naftidrofuryl).
- Farmaci vasodilatatori: uso dubbio nel trattamento dell'arteriopatia, poichè nelle aree ischemiche non vi è vasocostrizione; inoltre l'acidosi e l'accumulo di prodotti del metabolismo anaerobico sono essi stessi potenti vasodilatatori. Tali farmaci potrebbero addirittura peggiorare l'ischemia per un "fenomeno di furto", dirottando il sangue dall'area ischemica verso aree non ischemiche più sensibili all'effetto vasodilatatore.
- Prostanoidi, analoghi della prostaciclina, con indicazione nella CLI. Tra questi ultimi un nuovo farmaco è il Cilostazolo, che inibisce la fosfodiesterasi III (PDEIII). Tale inibizione induce molteplici effetti farmacologici:
 - vasodilatazione;
 - inibizione dell'aggregazione piastrinica;

- azione antitrombotica;
- effetto antiproliferativo sulla muscolatura liscia vasale;
- miglioramento del profilo lipidico;
- miglioramento della distanza di marcia (rispetto a pentossifillina);
- possibile associazione ad aspirina e clopidrogel senza aumento del tempo di sanguinamento.

Eventi avversi: cefalea, palpitazioni, diarrea.

Controindicazioni: insufficienza renale (creat clearance <25 ml/min); insufficienza epatica grave; scompenso cardiocircolatorio.

Somministrazione orale, lontano dai pasti, per un ciclo di 6 mesi.

Approvato FDA: terapia di I scelta per claudicatio (Racc. A).

Molto recentemente sono in corso esperienze sull'uso di cellule staminali nei pazienti con ischemia critica degli arti inferiori non suscettibile di terapia chirurgica od endovascolare. L'azione delle cellule staminali si basa sulla neoangiogenesi, che è un fenomeno comune nell'adulto, essendo il fattore che regola eventi come la crescita di tumori, la guarigione di ferite, la risposta all'ischemia nelle cellule muscolari degli arti inferiori e del cuore. Cellule emopoietiche midollari, prelevate dal midollo osseo ed iniettate nei siti di ischemia, guidate da segnali citochimici (mediati dal VEGF), si trasformano in cellule vascolari endoteliali adulte, con formazione di nuovi vasi.

Conclusioni. Il trattamento dell'AOP deve essere rivolto ai seguenti obiettivi:

- correzione dei fattori di rischio (prevenzione I e II);
- promozione dell'attività fisica dallo stadio I allo stadio IIB (per favorire lo sviluppo dei circoli collaterali);
- impiego di farmaci vasoattivi e/o emoreologici e/o dell'emodiluizione nei pazienti al II-III stadio;
- utilizzo di antiaggreganti piastrinici a lungo termine;
- utilizzo di statine e ACE inibitori con lo scopo di ridurre il rischio cardio-vascolare globale del paziente;
- impiego di prostanoidi e cellule staminali.

Bibliografia essenziale

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD Anno 2007.
2. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2009, 32 Suppl 1.
3. Type 2 Diabetes - National clinical guideline for management in primary and secondary care Royal College of Physicians – 2008.
4. TASC II Inter-Society Consensus for the Management of PAD Document – 2007.

La radiologia interventistica: rivascolarizzazione endovascolare delle arteriopatie periferiche degli arti inferiori

Giancarlo Bizzari, Antonio Bianchini, Dario Valle, Stefano De Nuntis, Cristiana Caschili

Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

La presentazione illustra valutazione diagnostica preliminare, indicazioni, tecnica, risultati e complicanze della rivascolarizzazione endovascolare degli arti inferiori nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) causa di claudicatio intermittens (IC) e ischemia critica degli arti inferiori (CLI).

Valutazione diagnostica preliminare. La PAD può essere sostenuta da lesioni stenose isolate su base aterosclerotica od infiammatoria dell'aorta addominale, delle arterie iliache, degli assi femorali e del distretto infrapopliteo, ma spesso è presente un interessamento multidistrettuale di diversa entità. La diagnosi di CLI può essere posta sulla base di una valutazione clinica e di studi fisiologici (ankle pressure, toe pressure, $tcPO_2$). La valutazione mediante tecniche di imaging deve essere considerata preliminare alle procedure di rivascolarizzazione, potendo definire sede, entità emodinamica ed estensione delle lesioni stenose. Un punto cruciale è l'individuazione di alterazioni dell'inflow e dell'outflow, ovvero se il paziente è affetto da una patologia occlusiva prevalentemente sovrainguinale o infrainguinale, e, se la patologia occlusiva è infrainguinale, si deve distinguere l'interessamento dominante sovrapopliteo dall'infrapopliteo. Questo inquadramento diagnostico è di fondamentale importanza, perché consente di programmare la procedura endo-

vascolare scegliendo l'approccio più corretto: anterogrado omolaterale, retrogrado controlaterale (cross), retrogrado bilaterale. Nei pazienti con CLI il color Doppler (CD) riesce il più delle volte a definire il livello della patologia occlusiva dominante, dimostrando al disotto della stenosi una condizione di vasodilatazione a riposo. Nei pazienti con claudicatio intermittens (IC) il CD effettuato in condizioni di riposo può mostrare quadri flussimetrici di normalità. L'arterial CT con apparecchiature multidetettore e l'angioRM forniscono informazioni aggiuntive, permettendo la precisa definizione del grado e dell'estensione delle stenosi anche nei distretti sovrainguinali non accessibili con sicurezza al color-Doppler. La TC valuta inoltre in modo preciso la componente calcifica delle placche, parametro che influenza la tecnica di rivascolarizzazione percutanea.

Indicazioni. Lo scopo dei trattamenti in caso di CLI è quello di migliorare la qualità di vita del paziente (riduzione del dolore ischemico, guarigione delle ulcere neuroischemiche, prevenzione dell'amputazione) e prolungarne la sopravvivenza. Nei pazienti con CLI la terapia di prima scelta è la rivascolarizzazione chirurgica o endovascolare, mentre la terapia medica gioca un ruolo di seconda scelta. Nel caso di IC la terapia di prima scelta è più dibattuta, essendo la rivascolarizzazione proposta so-

litamente dopo l'insuccesso della terapia medica e riabilitativa. L'estensione ed il grado delle lesioni vascolari in accordo con le linee guida (TASC II) rappresentano un criterio obiettivo per privilegiare il trattamento endovascolare o chirurgico. In genere più le lesioni sono estese più è ridotta la probabilità di successo delle terapie endovascolari, sia a breve che a lungo termine. A tale riguardo le linee guida TASC II classificano le lesioni arteriose in 4 gradi di gravità (A-D): per lesioni tipo A la terapia endovascolare è il trattamento di scelta, mentre per lesioni D il trattamento di scelta è chirurgico; per lesioni tipo B è preferibile l'approccio endovascolare, mentre per lesioni tipo C deve essere preferita la chirurgia. In ambedue i casi la presenza di co-morbidità, le specifiche esperienze e risultati degli operatori e la preferenza informata del paziente influenzano la scelta del tipo di rivascolarizzazione. **Tecnica.** La tecnica di rivascolarizzazione endovascolare più antica ed usata è l'angioplastica percutanea (PTA), in cui il lume vascolare viene ricreato mediante la dilatazione effettuata con palloncini di forma cilindrica montati su cateteri e gonfiati ad alta pressione con mezzo di contrasto angiografico misto a soluzione fisiologica. Le tecnologie attuali consentono di produrre cateteri per angioplastica con palloni del diametro di 2 mm e della lunghezza di 20 cm, che possono essere utilizzati per rivascolarizzazioni infrapoplitee. La PTA può essere effettuata per via endoluminale o subintimale. Quest'ultima tecnica, usata preferenzialmente in caso di ostruzioni estese, consiste nello slaminare volutamente l'intima nel tratto di arteria occlusa, in modo da creare un nuovo lume, esente da placche ateromasiche, che viene poi dilatato con la classica tecnica di PTA. Ultimamente sono stati introdotti palloni per PTA medicati con sostanze a lento rilascio in grado di prolungare la pervietà vascolare. La PTA può essere associata all'uso di stent metallici (nudi, ricoperti o medicati), in grado di mantenere pervio il lume in caso di presenza di flap intimali o di irregolarità parietali non completamente risolte dalla PTA. L'uso di stent può permettere di risolvere alcune complicanze della PTA. Tecniche più complesse di rivasco-

larizzazione prevedono l'uso di LASER e sistemi meccanici per rimuovere placche e calcificazioni che ostruiscono il lume vascolare. Queste tecniche devono essere riservate ai casi non risolvibili con la classica PTA.

Risultati. Possono essere oggettivati dalle stesse tecniche usate per la diagnostica preliminare. Il successo tecnico della rivascolarizzazione endoluminale è del 78-100%. La percentuale di pervietà vascolare primaria ad 1 anno è pari al 13-81%. La variabilità dei risultati riportati dipende dalla diversa selezione dei pazienti e dall'assenza di univoci criteri di stratificazione. Dal punto di vista clinico, l'impatto della procedura sul salvataggio d'arto è riportato dell'ordine del 77-89% ad 1 anno.

Complicanze. Le complicanze maggiori oscillano dal 2% al 6%: sono rappresentate principalmente dall'ematoma nella sede della puntura e dall'occlusione vascolare acuta. L'uso di sistemi di chiusura vascolare può ridurre l'incidenza delle complicanze nella sede di ingresso. L'occlusione vascolare può essere dovuta a dissezione intimale, spasmo ed embolia ed è trattata mediante antispastici, stenting e trombectomia. La perforazione vascolare può avvenire nel 3.7% dei casi ed è più frequente nelle persone anziane e nei diabetici, ma nel distretto infrainguinale può essere trattata con successo in modo conservativo. Il rischio di infezione è basso, ma in caso di infezione a livello delle aree necrotiche è utile la terapia antibiotica. La mortalità a 30 giorni è del 1.7%.

Bibliografia essenziale

1. Tsetis D, Belli A-M. The role of infrapopliteal angioplasty. *Br J Radiol* 2004, 77: 1007-15.
2. Bolia A, Sayers RD, Thompson MM, Bell PRF. Subintimal and intraluminal recanalization of occluded crural arteries by percutaneous balloon angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1994; 8: 214-21.
3. Soder HK, Manninen HI, Jakkola P, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000, 11: 1021-31.

La chirurgia vascolare

Federico Romani

Struttura Complessa di Chirurgia Vascolare, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Se il termine **pie** è di chiara evidenza concettuale, l'associazione con i termini **diabetico** e **ischemico** sottende una complessa rete di eventi e azioni integrati tra loro, a livello macro e micro anatomico, a livello cellulare e biochimico, a livello di assetto genetico e di trasmissione fenotipica, tali da rendere realmente difficile un'analisi di valutazione sull'impatto clinico che la chirurgia vascolare può avere, in epoca moderna.

Prima di addentrarci nelle criticità specifiche, occorre prendere atto di una necessità che probabilmente rappresenta la vera innovazione. Non tanto un'innovazione tecnologica, per quanto nell'ultimo decennio ce ne siano state e di portata epocale, se pensiamo allo sviluppo della tecnologia basata sui cateterismi, bensì un cambiamento di mentalità e di metodologia. Questa tipologia di paziente non può più essere affrontata da un singolo esperto, che manda il paziente in consulenza da un altro, che, a sua volta, ne coinvolge un terzo o un quarto che non hanno comunicato con i primi due, con informazioni che si perdono e non si confrontano nei vari passaggi. È sempre più diffusa la consapevolezza della necessità di creare un team dedicato, formato da diabetologi, chirurghi vascolari, radiologi, ortopedici, ortopedisti, infettivologi, nursing, nonché strutture dedicate, che realizzino la **reale centralità** del paziente, quindi culturale, etica, organizzativa e anche fisica. Un insieme di esperti, dunque, che lavori con la metodologia del team, ottimizzando il percorso individuale, nell'ambizioso obiettivo di realizzare alcuni risultati fondamentali soprattutto nella prospettiva del paziente: risoluzione del dolore, guarigione delle lesioni trofiche, salvataggio dell'arto, miglioramento della performance e percezione di benessere, prolungamento della sopravvivenza.

**Approccio evidence-based
Esiste una massa enorme di informazioni**

dalla letteratura, ma purtroppo poche acquisite da studi randomizzati e quindi globalmente di difficile valutazione. Tuttavia, ciò non deve sorprendere, considerando la peculiare tipologia di questi pazienti. Una delle grandi sfide, in periodi di veloce evoluzione delle conoscenze e delle procedure basate sulla tecnologia, è la comparazione di outcome che siano il risultato finale di decisioni terapeutiche multiple.

Il primo e principale problema è rappresentato dall'eterogeneità della popolazione in studio. La presenza e la tipologia dei sintomi, la presenza e la tipologia delle lesioni trofiche, la distribuzione anatomica e l'estensione delle lesioni steno-ostruttive lungo l'asse iliaco-femorale-femoropopliteo-tibiale, la presenza di patologie associate e il loro grading di severità, la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, di stili di vita non corretti. Ognuno di questi elementi comporta, individualmente, un contributo ad un determinato esito. È, pertanto, comprensibile che negli studi a disposizione la distribuzione della popolazione sia disomogenea, tale da rendere non possibile la comparazione tra studi differenti. Inoltre, anche all'interno dello stesso studio spesso non sono precisate in dettaglio tutte le informazioni necessarie, riducendo il rigore metodologico e quindi la significanza dell'esito. Il risultato finale è una massa confusa di dati, con serie difficoltà per un ragionevole utilizzo in scenari individuali.

Un punto di notevole importanza metodologica, e ulteriore elemento di confusione, è rappresentato dalla presenza delle comorbilità. La cardiopatia ischemica e la broncopneumopatia sono presenti in una vasta quota di questa popolazione. Il grado di severità determina in maniera direttamente proporzionale sia un incremento del rischio delle procedure di rivascularizzazione, particolarmente se chirurgi-

che, sia il rischio di mortalità a breve e lungo termine, indipendentemente dal trattamento eseguito (25% di mortalità nel primo anno, indipendentemente dal trattamento e il 15% di mortalità per anno nei successivi 3 anni). È possibile che una parte di questa popolazione non possa essere sottoposta indifferentemente a qualsivoglia procedura invasiva e per esempio possa risultare non adatta alla chirurgia open. Ma questo comporta ancora una volta una asimmetria nella distribuzione della popolazione, per la presenza in un gruppo di un'incidenza maggiore di un elemento (la comorbidità) con un potenziale, serio effetto negativo sull'outcome finale.

È anche importante tenere a mente il dato che quasi un terzo dei pazienti riesce a conservare l'arto anche in assenza di procedura di rivascularizzazione o dopo procedura di rivascularizzazione fallita. Le ragioni di questa osservazione non sono ancora del tutto chiare, ma certamente, trattandosi di diversi fattori eziologici contemporaneamente in essere, il loro controllo, definito come trattamento conservativo, unitamente ad un appropriato supporto farmacologico, può determinare un risultato positivo diretto e indipendente.

I punti da risolvere sono: **chirurgia verso bmt e trattamento conservativo – endovascolare vs bmt e trattamento conservativo - endovascolare come first line vs chirurgia come first line - angioplastica vs stenting - angioplastica/stenting vs atrectomia.**

Molti gli argomenti, ma pochi gli studi randomizzati a disposizione e per lo più focalizzati sulla arteria femorale superficiale con o senza eventuale overlapping verso i segmenti prossimale o distale. Lo studio metodologicamente più corretto e più ampiamente citato è certamente il **Basil trial**, studio inglese che ha arruolato 452 pazienti dal 1999 al 2004, disegnato per angioplastica vs chirurgia come trattamento first line: a 2 anni nessuna differenza nei due outcome predefiniti, amputazioni maggiori e mortalità, e inoltre nessuna differenza nella percezione di benessere misurata con SF-36. Sfortunatamente il diabete, pur presente in una parte della popolazione, non era un obiettivo

predefinito, e la popolazione con piede diabetico ischemico numericamente era molto poco rappresentata, per cui non è corretta alcuna estrapolazione per scenari diversi da quelli previsti dallo studio.

Ora se è vero che la tecnica chirurgica di rivascularizzazione aperta è una tecnica relativamente matura, con ormai poche probabilità di miglioramenti sostanziali, le procedure endovascolari sono in continua espansione ed evoluzione tecnologica, ed inoltre sempre più di frequente praticate da radiologi interventisti e da chirurghi vascolari e da cardiologi interventisti, per cui il numero di studi clinici controllati sicuramente vedrà in futuro un significativo incremento.

Risultati altamente disparati, da casistiche osservative o da studi controllati, riflettono bene una pratica clinica reale, in cui ampio spazio occupano la filosofia e i bias del singolo chirurgo e del singolo centro. Ma non di meno la capacità di acume e giudizio clinico conservano una notevole importanza.

Infine una considerazione sulla misurazione degli outcome. Il risultato positivo di una procedura di rivascularizzazione, chirurgica o endovascolare, è generalmente misurato da concetti quali pervietà della procedura, incidenza di amputazioni e mortalità a 30 giorni. La scelta di questi criteri e la metodologia conseguente seguono di più la prospettiva del medico che non quella del paziente. Oggi si va formando la consapevolezza della necessità di altri criteri in aggiunta, decisamente più orientati verso le prospettive del paziente, quali la pervietà mantenuta sino alla guarigione delle lesioni trofiche, la deambulazione mantenuta per almeno 1 anno, la percezione di benessere e la sopravvivenza per almeno 6 mesi (come indice di safety della procedura). Iniziali e concettualmente stimolanti esperienze pongono oggi in seria discussione il concetto di successo di una procedura.

Approccio diagnostico

Naturalmente qui l'analisi dell'approccio diagnostico è finalizzata alla sola componente ischemica.

È tale la gravità della prognosi, ben evidenziata dal 25% di mortalità ad 1 anno, indipendentemente dal tipo di trattamento, e dalla necessità di amputazioni maggiori nel 50% dei pazienti, che qualunque paziente con piede sintomatico per dolore o asintomatico ma con lesione trofica debba andare incontro a una **valutazione specialistica aggressiva**, per stabilire presenza ed entità di un deficit di vascolarizzazione associato, definito, nel suo stadio di maggiore severità, con il termine **critical limb ischemia (CLI)**. CLI è una diagnosi essenzialmente clinica, che si basa su localizzazione e qualità dei polsi arteriosi. Differentemente dalla diagnosi di CLI in assenza di diabete, in cui il supporto di test obiettivi, quali la pressione alla caviglia di 50 – 70 mmHg in lesioni trofiche e 30-50 mmHg in dolore a riposo e la $tc\ PO_2 < 30$ mmHg, sono sufficientemente validati e ampiamente ritenuti affidabili, la presenza del diabete e delle sue peculiarità biologiche inficiano l'affidabilità sia della pressione alla caviglia (non compressibilità delle arterie tibiali) che della $tc\ PO_2$ (maldistribuzione del microcircolo e attivazione di meccanismi infiammatori). Pertanto, la valutazione clinica non è qui supportata da un test non invasivo adeguatamente affidabile.

Lo step successivo deve essere una **diagnostica per immagini di secondo livello, quale l'angiografia**, eventualmente preceduta dallo studio ecodoppler, in centri di particolare esperienza.

A questo punto è possibile porre indicazione ad una procedura di rivascularizzazione o, più raramente, alla sua esclusione.

È importante sottolineare come un approccio diagnostico aggressivo ed una stretta sorveglianza nel tempo sia giustificato anche nel paziente asintomatico con arteriopatia ostruttiva e diabete, poiché la perdita di sensibilità o la neuropatia periferica pongono il paziente ad alto rischio di sviluppare la CLI con complicanze al piede, non di rado ad insorgenza improvvisa. Pertanto, frequenti valutazioni cliniche, comprensive di un attento esame del piede, nonché adeguate modalità di cura, sia igieniche che di supporto ortopedico, la netta correzione dei

fattori di rischio e delle abitudini di vita, un supporto farmacologico pieno, rappresentano essenziali misure preventive per la conservazione dell'arto.

Stratificazione del rischio. Abbiamo già sottolineato l'importanza delle patologie associate, in particolare della cardiopatia ischemica (> 60% come causa di morte, particolarmente in concomitanza di una ridotta frazione di eiezione), ai fini di un risultato ottimale, sia a breve che a lungo termine. Nella pianificazione terapeutica ha estrema importanza la valutazione della situazione cardiologica, sia per stratificare i pazienti ad alto rischio eventualmente non candidabili a procedure invasive chirurgiche o addirittura non candidabili a procedure invasive, sia per stratificare coloro che, risolta nel breve termine la priorità dell'arto, possano eventualmente beneficiare di procedure cardiologiche che ne modifichino favorevolmente l'aspettativa di vita.

Chirurgia vascolare

Indicazioni. Come abbiamo visto, non ci sono chiare evidenze da utilizzare nella pianificazione terapeutica che siano adeguatamente predittive degli outcome prefissati. Quindi **molto è lasciato alla filosofia individuale, ai pregiudizi, alle pressioni terze, alle differenti abitudini e specificità organizzative locali.**

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito ad uno spettacolare incremento delle procedure endovascolari. Una fotografia della realtà clinica ci viene da uno studio sulla popolazione americana assistita mediante il programma Medicare, dal 1996 al 2006. Le procedure endovascolari sono aumentate di tre volte: da 138 a 455/100.000, mentre le procedure chirurgiche sono diminuite del 40%: da 219 a 126/100.000. Contestualmente sono diminuite le amputazioni maggiori da 263 a 188/100.000. Stabilire un legame causale tra le due osservazioni è certamente semplicistico e sicuramente errato. In primo luogo è molto discrepante l'aumento delle procedure rispetto al decremento delle amputazioni, ponendo anche un serio problema di appropriatezza. Inoltre, altri sono gli

interventi terapeutici posti in essere in concomitanza, con una potenziale influenza positiva sull'outcome (per esempio quelli diretti al trattamento delle comorbilità), come dimostrato dall'incremento delle visite del **diabetic podiatrist** del 360% o dall'incremento dei test di emoglobina glicosilata del 319% e di dislipidemia del 168%. Esclusa questa relazione causale, che ovviamente imporrebbe una strategia conseguente di trattamento endovascolare come first line, vediamo ora quale spazio può occupare la chirurgia.

Lo scopo primario della rivascolarizzazione è il ripristino di una perfusione massimale al piede, possibilmente quindi il ripristino di un polso palpabile al piede.

Il razionale della rivascolarizzazione chirurgica mediante by-pass lo ricaviamo dai fattori determinanti gli insuccessi dell'angioplastica. La lunghezza della stenosi/ostruzione, il diametro dell'arteria, la qualità del run-off distale e il maggiore impatto clinico globale della malattia, intesa sia come estensione anatomica a più segmenti che come severità della sintomatologia (dolore a riposo/lesioni trofiche). Una larga quota di pazienti, a differenza di quanto comunemente osservato nella popolazione di arteriopatici ostruttivi in assenza di diabete, presenta una o più di queste condizioni. Da una recente Consensus Conference è uscita una categorizzazione della tipologia delle lesioni suddivisa in quattro livelli progressivi, basati su localizzazione ed estensione anatomica, da utilizzare per decidere quali lesioni siano da sottoporre a trattamento endovascolare e quali a chirurgia (Tasc II 2007), che tuttavia, nella pratica clinica, è, probabilmente, più citata che seguita. In primo luogo, sempre per l'eterogeneità di questa popolazione, non è agevole categorizzare la tipologia delle lesioni. In secondo luogo il concetto di breve/lungo è ovviamente soggettivo e massimamente operatore-dipendente. È, comunque, certamente giustificato il criterio che lesioni brevi, soprattutto se localizzate nel segmento iliaco-femorale, siano trattate per via endovascolare come first line. Ma questo tipo di presentazione è numericamente il meno rappresentato. La più ampia quota è rappresentata,

invece, da lesioni estese a più segmenti e soprattutto da lesioni estese delle arterie tibiali.

La localizzazione tibiale della malattia e la severità del coinvolgimento a questo livello è un punto concettualmente decisivo nella pianificazione terapeutica. Tale da far ritenere giustificato un approccio chirurgico first line che consente il ripristino massimale del flusso al piede, by-passando le arterie tibiali e atterrando direttamente sulla tibiale posteriore al malleolo o sulla pedidia, segmenti arteriosi frequentemente risparmiati dalla malattia.

Un'altra valida obiezione alla strategia, sino ad ora, peraltro, non sostenuta da alcuna evidenza, che prevede la terapia endovascolare come first line, è la possibilità di complicazioni locali (dissezione locale, anche se corretta, trombosi, embolizzazione) come causa di perdita di rami collaterali, strutture queste di enorme importanza emodinamica nei meccanismi che concorrono al salvataggio dell'arto. A sostegno di ciò, una dimostrazione indiretta, frutto di analisi post-hoc, proviene dalla studio Basil, che riporta i risultati peggiori nel gruppo di pazienti che hanno avuto un tentativo di angioplastica non riuscito e seguito dalla chirurgia.

Il successo della chirurgia si basa su alcuni criteri certi

Occorre utilizzare come inflow/arteria donatrice un'arteria, indipendentemente dal livello (femorale comune, femorale profonda, femorale superficiale, poplitea), che non sia interessata dalla malattia e come outflow/arteria ricevente, di preferenza, le arterie paramalleolari. Il condotto da utilizzare è di preferenza la vena safena, sia in situ che invertita. In assenza di vena safena adeguata, è possibile utilizzare un'altra vena di buona qualità o un innesto protesico, purchè, in questo caso, non in sede paramalleolare. Non è invece considerato uno svantaggio né la lunghezza del by-pass né il diametro dei segmenti arteriosi utilizzati.

Viceversa, nella selezione dei pazienti verso la chirurgia è importante un protocollo affidabile per stabilire la stratificazione del rischio e la prospettiva di vita. In un 20% circa dei pazienti la rivascolarizzazione è probabilmente

inappropriata. Utilizzando outcomes convenzionali, e con i limiti metodologici noti, sono comunemente riportati: pervietà pari al 70%, salvataggio dell'arto 80%, sopravvivenza in assenza di amputazione 40% a 5 anni.

Procedure aggiuntive. In presenza di lesioni trofiche la rivascolarizzazione, qual-

siviglia sia il tipo, è di per sé insufficiente. Adeguate misure di trattamento del piede devono essere parte integrante del piano terapeutico. Debridement e piccole amputazioni, adeguato dressing della lesione, sino a più recenti metodiche, come i devices a pressione negativa o cicli di terapia iperbarica, fanno ormai parte della nostra pratica clinica.

Raccomandazioni

Luca Monge

SSD Diabetologia, AO CTO/Maria Adelaide di Torino

Premessa. L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) nel diabete predispone alla comparsa dell'ulcera e si associa ad un'incidenza 2-4 volte più elevata di amputazioni.

Una fondamentale peculiarità è che il diabete si associa più frequentemente con la AOP femoro-poplitea e tibiale, mentre altri fattori di rischio, come il fumo e l'ipertensione, sono associati con una patologia più prossimale prevalentemente aorto-ilio-femorale. Nel diabete le lesioni sono distali, multiple con un'alta percentuale di occlusioni rispetto alle stenosi.

In questa rassegna vengono presi in considerazione due documenti di riferimento che trattano in generale il problema della AOP come la linea guida della TASC II e quella della ACC/AHA, e due documenti che trattano il problema nel paziente diabetico come l'International Consensus on Diabetic Foot e gli Standard italiani per la cura per del diabete mellito, in fase di revisione per l'edizione 2010.

Diagnosi. La manifestazione clinica dell'AOP nelle persone diabetiche è frequentemente subdola anche in quadri di ischemia critica (CLI); questo avviene, a dispetto della più diffusa compromissione dei vasi, in quanto la localizzazione distale, con relativo risparmio dei più grossi vasi prossimali, e la frequente compresenza di neuropatia periferica con alterato feed-back sensoriale, possono ridurre la sintomatologia. Il dolore cronico a riposo è nel diabetico, così come nel non diabetico, un

indicatore di grave ischemia, solitamente della presenza di almeno due ostruzioni arteriose emodinamicamente significative. In gran parte la CLI nel diabetico s'identifica con il problema del "piede diabetico" e si presenta all'osservazione spesso già con le sue manifestazioni conclamate: le ulcere e/o la gangrena.

Per la diagnosi, l'anamnesi e l'esame obiettivo devono essere integrati dal riscontro di una pressione alla caviglia <50 mmHg o da una pressione sistolica al dito <30 mmHg o da un pO₂ all'ossimetria transcutanea <30 mmHg. È indicato inoltre lo studio con l'ecocolordoppler degli arti inferiori per una valutazione topografica e quantitativa delle lesioni arteriose e indirizzare le strategie terapeutiche. Tecniche invasive, come l'angioRM, pur essendo più accurate, sono raramente indicate nella diagnostica, poichè ritardano l'intervento terapeutico.

Terapia medica, endovascolare e chirurgica. L'obiettivo principale del trattamento medico è quello di ridurre l'HbA_{1c} a valori < 7% per prevenire la progressione della malattia. Gli Standard italiani sottolineano che possono essere presi in considerazione obiettivi di compenso glicemico meno stringenti nei soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, con storia clinica di gravi ipoglicemie, ridotta aspettativa di vita, complicanze micro- e macrovascolari avanzate o comorbidità. Anche se tutti i pazienti sintomatici per AOP dovrebbero ricevere la terapia antiaggregante a lungo termi-

ne, non vi sono trial nel soggetto diabetico che dimostrino chiaramente l'utilità dei farmaci antiaggreganti, anticoagulanti e vasoattivi nella CLI; gli studi sui prostanoidi sembrano indicare un effetto favorevole sulla guarigione delle ulcere, ma non in termini di amputazione. Il trattamento con statine è consigliato dall'ACC/AHA, ma i fibrati, nello studio FIELD, si sono dimostrati in grado di ridurre significativamente le amputazioni minori. Un approccio multidisciplinare deve garantire il controllo ottimale del dolore, un'adeguata terapia antibiotica, quando necessaria, e il trattamento delle eventuali comorbidità presenti.

In presenza di CLI la rivascularizzazione è l'opzione preferita di trattamento.

L'elevata applicabilità, la minore invasività, la bassa incidenza di complicazioni e la ripetibilità rendono le tecniche endovascolari (es. angioplastica, stent) di prima scelta per il trattamento di tutte quelle condizioni in cui è possibile raggiungere lo stesso risultato ottenibile con tecniche chirurgiche, come il by-pass. Le opzioni di trattamento raccomandate per le lesioni aorto-iliache e femoro-poplitee variano a seconda della gravità della malattia del paziente. In generale, le procedure endovascolari sono di prima scelta per lesioni lievi (A, classificazione TASC), consigliate per le moderate (B) e per le più gravi (C) nei pazienti, come i diabetici, che possono avere problemi di guarigione dopo rivascularizzazione chirurgica, mentre l'intervento chirurgico è raccomandato per i pazienti con gravi e estese stenosi/occlusioni (D). Con le attuali tecniche percutanee risulta attuabile anche la ricanalizzazione distale delle arterie tibiali e delle arcate del piede, spesso indispensabile nel trattamento dell'AOP del paziente diabetico, ed efficace nel favorire la guarigione delle ulcere e la prevenzione delle amputazioni.

Per la buona riuscita dei by-pass è necessario un adeguato inflow, garantito dal fatto che l'origine dell'innesto e il flusso dell'arteria non siano compromessi, così come un adeguato out-

flow del letto periferico. Considerati i migliori risultati in termini di sopravvivenza rispetto a qualsiasi protesi sintetica, per un by-pass femoro-popliteo o distale è indicato l'utilizzo della vena grande safena.

La decisione di utilizzare l'amputazione come possibile opzione terapeutica dipende da vari fattori, come la possibilità di guarigione, le prospettive di riabilitazione e dal miglioramento della qualità di vita. Gli Standard italiani raccomandano di non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni: dolore ischemico a riposo che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascularizzazione; infezione che metta in pericolo di vita e non possa essere trattata in altro modo; ulcera che non tenda a guarire e sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente ad un'amputazione.

Bibliografia essenziale

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007, 33 (Suppl 1): S1-75.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation 2006, 113: 463-654.
3. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). Diabetes Metab Res Rev 2008, 24 Suppl 1: S181-7.
4. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary: Diabete Italia. AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. Acta Diabetol 2008, 45: 107-27.

Aula Gialla 1

Inquadramento diagnostico del bambino con bassa statura

Definizioni ed eziologia

Gianni Bona, Giulia Genoni, Arianna Busti, Flavia Prodam, Simonetta Bellone*Clinica Pediatrica di Novara, Dipartimento di Scienze Mediche,
Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro"*

Growth is a complex process involving a multitude of environmental and genetic factors. With respect to genes, it is assumed that both adult height and the tempo of growth are largely genetically programmed. Thus, growth in childhood may be considered as the result of hypothetical "height genes" and "tempo genes". Both sets probably include several hundreds of genes, of which only a few are known.

Short stature (SS) is defined as height below the third percentile or 2 standard deviations (-2 SD) below the corresponding mean height for a given age, sex and population group.

The debate on the choice of cut-off limits that separate short from not short children and on which population should be used for comparison is still open.

Three main groups are usually distinguished in many diagnostic classifications of short stature. In fact the growth disorders are described as the primary one, that are conditions intrinsic to the growth plate, the secondary one, conditions that change growth plate physiology, and the idiopathic short stature (ISS) in which the real etiology is unknown.

The 40% of primary visit attempted in 2nd and 3rd level divisions are due for short stature; in the 80% of those the etiopathogenesis is unknown and only in the remaining 20% a truly pathology can be identified.

Over the last 10 years, the genetic bases of some cases of isolated growth hormone (GH) deficiency or with combined pituitary hormones deficiency have been elucidated. On the contrary, our understanding of growth failure in subjects with normal GH secretion remains

unclear. A dark area is still represented by some intrauterine growth deficiency, such as the condition of born small for gestational age (SGA), or postnatal, such as ISS, in which are still not known the causes of the growth deficiency. The growth hormone/insulin-like growth factors (GH/IGFs) axis has a key role in prenatal and postnatal growth. In particular, the IGFs (IGF-I and IGF-II), their receptors (type 1 and type 2) and their binding proteins (IGFBPs) play a critical role in regulating cell proliferation and apoptosis and have been clearly associated with various diseases, such as type 2 diabetes and cancers. During gestation, IGF-I secretion and action are GH-independent, whereas in postnatal life both of them become GH-dependent. Some causes of SS are genetics: GHD with or without hypopituitarism (PROP-1 mutations) and acquired GHD (traumatic brain injury, neoplasia), the insensitivity to GH and IGF-I as the deficiency or mutations of GH receptor, mutation and deficiency of IGF-I or its receptor. In addition to GH deficiency and GH or IGF-I insensitivity, others endocrine disorders determining SS are hypothyroidism and Cushing's syndrome. Non endocrine pathologies include dysmorphic syndromes (Turner, 22q11 and Noonan's syndromes), skeletal dysplasias, short stature secondary to SGA and the systemic diseases. Systemic diseases that cause short stature are for example renal failure, malabsorption diseases, celiac disease and infections, that are able to both reduce the secretion of GH and create insensitivity to GH and IGF-I. If none of those identifiable disorder is present, the ISS diagnosis by exclusion can be made. Further-

more ISS can be sub-categorized into familial short stature (FSS) and constitutional delay of growth and puberty (CDGP).

The diagnostic process is aimed to detect the causes of SS through medical history, physical examination, laboratory tests, karyotype and radiological examinations. Some important history elements should be collected, like birth weight and/or length to identify the condition of SGA, pubertal onset, a familial pattern of delayed puberty and symptoms of emotional deprivation. The physical examination must include the accurate evaluation of height, weight, body mass index (BMI), head circumference and their comparison with appropriate reference charts that consider the secular trend observed in Western Countries in the last 150 years. An important help in the diagnosis is given to the clinician by the evaluation of target height and growth rate. Laboratory investigations are aimed to the research of some systemic disorders like hypothyroidism, celiac disease, Crohn's disease, renal acidosis, anemia and infections. The evaluation of the GH/IGF-I axis is attempted by GH stimulation tests, spontaneous GH nocturnal secretion profile, serum levels of GH-dependent growth factors (IGF-I/IGFBP3) and IGF-I generation test. Finally the X-ray of the left hand-wrist is made to determine bone age

that provides a comparison with chronological age.

A correct diagnosis of SS should evaluate both endocrine or non endocrine disorders. Since the GH/IGF-I axis is the most important axis involved in growth regulation, most relevant endocrine diseases determining SS are GH deficiency (GHD), IGF-I deficiency including patients with mutations in the GH receptor (GHR), post-GHR signaling pathway and IGF-I gene defects.

Bibliografia essenziale

1. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008, 18: 89-110.
2. Lettre G. Genetic regulation of adult stature. *Curr Opin Pediatr* 2009, 21: 515-22.
3. Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momiigliano-Richiardi P. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* 2004, 151: s3-s9.
4. Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, et al. Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2007 18: 134-41.
5. Rosenfeld RG. IGF-I therapy in growth disorders. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: S57-S60.

Valutazione auxologica

Fabio Buzi

U.S. Auxoendocrinologia, Clinica Pediatrica, Università di Brescia

La crescita può essere descritta da una curva su assi cartesiani in cui sull'ascissa si ponga l'età cronologica e sull'ordinata i cm di altezza. Questo tipo di rappresentazione è definita curva di distanza, composta da 3 fasi principali: 1) una iniziale di crescita rapida, corrispondente ai primi 2 anni di vita, che tende a ridursi in pendenza nel 3° e 4° anno; 2) una seconda di crescita regolare ("plateau"), fino all'età di esordio della pubertà (8-9 anni nelle femmine e 9-10

nei maschi); 3) una terza di crescita più rapida, corrispondente allo "scatto puberale" ("spurt"), che conduce alla statura finale. La trasformazione di questa curva di distanza in curva di velocità si ottiene sostituendo ai cm di crescita i cm per anno sull'asse delle ordinate. Nella curva di velocità le tre fasi descritte sono molto più evidenti rispetto alla curva di distanza. Se si confronta la curva di distanza di un maschio "medio" con quella di una femmina "media", si

osserva che, mentre le prime due fasi sono praticamente sovrapponibili in termini di statura acquisita, la terza fase (spurt puberale) è caratterizzata da un esordio anticipato (di circa 2 anni) nella femmina rispetto al maschio e da una statura media finale che nel maschio è di 12-13 cm maggiore rispetto a quella della femmina. Questo dimorfismo sessuale è costante in tutte le popolazioni, dalle più "alte" (come la Svedese o la Olandese o la Statunitense), alle più "basse" (es. popolazioni orientali), con trascurabili specifiche differenze. Le curve di distanza e di velocità fin qui descritte si riferiscono al maschio "medio" e alla femmina "media", intendendo con questo la risultante della media aritmetica di tutti i maschi e di tutte le femmine di una determinata età, rispettivamente. Per poter però avere uno strumento pratico di valutazione della statura di un determinato soggetto in esame, è necessario riferirsi a curve di crescita che descrivano la distribuzione delle stature (o delle velocità, o dei pesi, o di altre variabili auxologiche) intorno a quella media. Queste curve sono note come "curve dei percentili", e riportano la distribuzione delle variabili auxologiche a diverse età, dalla nascita alla completa maturità. I limiti massimo e minimo delle curve dei percentili sono in qualche modo arbitrari, comprendendo di volta in volta, a seconda della variabile considerata (statura, velocità di crescita, peso, circonferenza cranica, ecc.) il 90% o il 95% o il 97% delle osservazioni. Tornando alle curve dei percentili di crescita, l'interpretazione della curva dei percentili di distanza differisce da quella dei percentili di velocità. Infatti, il fatto che un soggetto in esame si trovi, per esempio, sul 10° percentile di distanza, significa solo che la sua statura è uguale a quella di un bambino dello stesso sesso e della stessa età misurato in una data popolazione di riferimento in un dato momento storico, e che, rispetto a quella popolazione, la sua statura è uguale o maggiore di quella del 10% della stessa popolazione di uguale età e sesso, e uguale o inferiore al 90% della stessa. Per quanto riguarda invece la velocità, è naturale che, per mantenere il proprio "canale percentile" di crescita di distanza, tutti i bambini debbano crescere alla stessa ve-

locità: infatti, essendo i "canali" di distanza praticamente paralleli, due bambini, uno ad es. sul 10° e l'altro sul 75° percentile, dovranno crescere alla stessa velocità per mantenere il loro percentile di crescita di distanza. In particolare, per una crescita regolare, è importante che ogni bambino cresca ad una velocità intorno al 50° percentile (non <25° e non >75°, altrimenti "taglierebbero" nel corso degli anni i percentili rispettivamente verso il basso o verso l'alto).

Per una corretta valutazione della crescita è importante che l'auxologo utilizzi: 1) strumenti precisi, 2) tecnica di misurazione accurata e corretta e 3) valori di riferimento adeguati. Lo strumento di misurazione della statura deve essere preciso con approssimazione al millimetro. Lo strumento standard è lo stadiometro a muro tipo Harpenden. Questo non tanto per la misurazione della statura sporadica, ma per valutare correttamente la velocità di crescita. Quest'ultima infatti è espressa in cm/anno, ed è ovvio che, poiché le misurazioni vengono effettuate solitamente a intervalli di 3 - 6 mesi, un errore anche di pochi millimetri alla prima e/o alla seconda misurazione verrà moltiplicato per 4 o per 2 a seconda dell'intervallo di misurazione, portando a grossolani errori nell'interpretazione clinica del dato antropometrico. La tecnica corretta (misurazione della statura a piedi scalzi, correggendo posture viziate e con il capo posizionato secondo il "piano di Francoforte") serve non solo all'operatore per minimizzare l'errore tra una misurazione e l'altra dello stesso soggetto, ma anche a minimizzare l'errore di misurazione tra diversi operatori.

La statura (o la velocità di crescita, o altre variabili auxologiche) vengono spesso espresse come punteggio standardizzato ("standard deviation score", SDS). La standardizzazione avviene solitamente per età e sesso, e permette di esprimere la variabile in esame in termini di scarti standard dalla media, indipendentemente dall'età e dal sesso del soggetto. Ciò permette anche confronti fra soggetti di diverso sesso ed età in studi auxoendocrinologici (ad es. effetto di terapie sulla crescita).

La statura di un soggetto in esame di per sé è poco informativa nella valutazione auxo-

logica, e necessita di essere arricchita da altre informazioni. Innanzitutto sono importanti rilevazioni di statura precedenti alla visita stessa, anche se rilevate da altri operatori (Medico di base, Medico scolastico, genitori stessi), e anche se non in modo “auxologicamente corretto”: ciò servirà ad osservare ad esempio una tendenza nel tempo. Sarà importante inoltre confrontare la statura del soggetto in esame con quella dei suoi genitori: a tal fine il calcolo della statura media dei genitori corretta per sesso (“sex-adjusted mid parental height”, MPH) e del “bersaglio genetico”, potrà esprimere visivamente l’intervallo staturale atteso per una certa coppia genitoriale per un determinato sesso. Un’altra importante informazione viene fornita dalla valutazione della maturità scheletrica del soggetto in esame, che fornisce una indicazione della “maturità biologica” dello stesso. Per questo il metodo migliore è quello della radiografia della mano e del polso sinistro, con lettura “a punteggio” (es. metodo di Tanner e Whitehouse) o “a confronto” (es. metodo di Greulich

e Pyle). L’informazione aggiunta sarà quella di un’età biologica sovrapponibile o ritardata o avanzata rispetto all’età cronologica. Esistono infine equazioni che si basano sulla statura del soggetto, sulla sua età e sesso, sulla sua velocità di crescita e sulla sua età ossea che permettono di calcolare una previsione di statura finale (ovviamente con limiti di confidenza piuttosto ampi che vanno tenuti in dovuta considerazione). La previsione di statura finale potrà quindi essere messa in confronto con la MPH e il “bersaglio” genetico. Una visita auxologica metodologicamente corretta, corredata da un unico esame strumentale (RX della mano), fornisce quindi già di per sé una serie di informazioni che possono orientare l’auxologo verso una diagnosi piuttosto che un’altra. La valutazione auxologica si completa inoltre con la rilevazione del peso (adeguato, in eccesso o in difetto), delle proporzioni corporee (segmento superiore e inferiore e loro rapporto, apertura delle braccia e suo rapporto con la statura, ecc.) e con una corretta valutazione degli stadi puberali.

Aspetti genetici

Gianni Russo, Giuseppe Cannalire

UO Pediatria, Centro di endocrinologia dell’infanzia e dell’adolescenza, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

La bassa statura (“iposomia”) è definita come altezza/lunghezza al di sotto del terzo percentile di una popolazione di riferimento, omogenea per sesso ed età al soggetto in esame. In termini di Standard Deviation Score (SDS) sono da considerarsi iposomici i soggetti con statura al di sotto di -2 SDS.

Per la definizione del deficit staturale è possibile utilizzare differenti curve di crescita. In letteratura generalmente vengono considerate le curve di riferimento inglesi di Tanner (1), mentre per l’Italia sono state pubblicate le curve italiane da Cacciari et al (2).

Le cause di iposomia sono molto numerose e possono essere classificate in vario modo. Si possono distinguere schematicamente:

- varianti normali della crescita: si considerano tali il ritardo costituzionale di crescita e pubertà e le basse stature familiari e/o idiopatiche;
- malattie endocrine: deficit di ormone della crescita isolato o nel contesto di un panipituitarismo, ipotiroidismo non trattato, esiti di pubertà precoce non trattata, ipersurrenalismo non trattato, pseudoipoparatiroidismo;
- anomalie cromosomiche e geniche: s. Down, s. Turner, s. Noonan, s. Prader Willi, ecc;
- ritardo di crescita intrauterino: IUGR o SGA;
- malattie croniche d’organo o sistemiche,

che possono avere direttamente o indirettamente (terapie farmacologiche ad esse indirizzate) conseguenze negative sulla crescita: in questa categoria particolare attenzione merita la malattia celiaca, che va sempre esclusa in un bambino che presenti deficit staturale;

- displasie ossee;
- altro: disturbi del comportamento alimentare, situazioni socioambientali sfavorevoli.

Il corretto inquadramento diagnostico richiede un'accurata anamnesi volta ad indagare aspetti quali l'accrescimento e l'eventuale patologia fetto-perinatale, i dati auxologici alla nascita e le eventuali problematiche neonatologiche. Importante è anche l'anamnesi familiare con particolare attenzione alla presenza di iposomia o di altra patologia endocrina; sarà poi indispensabile una completa anamnesi volta ad indagare malattie o terapie farmacologiche con possibile ripercussione sull'accrescimento.

L'esame obiettivo potrà suggerirci in alcuni casi la causa della bassa statura: peculiari note dismorfiche nelle femmine con sindrome di Turner, aspetto caratteristico nei bambini con deficit severo di ormone della crescita, bassa statura disarmonica nei soggetti con displasia ossea.

Tra le anomalie cromosomiche e geniche vi sono forme di immediato riconoscimento e forme più sfumate o non inquadrabili in sindromi note.

La sindrome di Down o trisomia 21 è caratterizzata da bassa statura non armonica (relativa brevità degli arti inferiori, con normali dimensioni del tronco e degli arti superiori). Il difetto di crescita è presente fin dalla nascita: lunghezza alla nascita di circa 0.5 SDS inferiore al neonato sano, peso di 180-370 grammi inferiore alla restante popolazione (3). Morfogrammi di crescita relativi alla popolazione Down evidenziano un ulteriore scarto accrescitivo nei primi 2 anni di vita e durante la pubertà, caratterizzata da uno spurt puberale diminuito. La statura media definitiva è pari a 157 cm per i maschi e a 144 cm per le femmine.

Tra le sindromi note rientrano anche la sindrome di Turner e di Prader-Willi, che possono

beneficiare, tra l'altro, della terapia con GH.

La sindrome di Turner (45X, mosaici 46XX/45X) ha una prevalenza di 1 caso ogni 2.500 nati di sesso femminile ed è caratterizzata da bassa statura, deficit gonadico, note dismorfiche, fra cui collo corto con pterigium, cubito valgo, torace a scudo, brevità del 4° metacarpo. Le bambine affette presentano una curva di crescita normale nei primi 2 anni di vita, riduzione della velocità di crescita a partire dai 3 anni di vita ed ulteriore deflessione nel periodo puberale. Nella pratica clinica è utile escludere tale sindrome attraverso lo studio del cariotipo e l'ecografia pelvica in bambine con bassa statura e mancato spurt puberale, anche in assenza di note fenotipiche.

Anche la sindrome di Prader-Willi (prevalenza 1:10.000 nati vivi) è caratterizzata da bassa statura associata a note fenotipiche peculiari, quali acromicria, obesità con eccesso di massa grassa, riduzione della massa magra e del contenuto minerale osseo, scoliosi, ipogonadismo ipogonadotropo. Il sospetto clinico può essere confermato mediante analisi citogenetica molecolare (FISH) della regione 15q11-q13, test di metilazione, indagine molecolare per disomia uniparentale materna.

La bassa statura è una delle caratteristiche più frequenti della sindrome di Noonan (incidenza compresa tra 1:1000 e 1:2.500 nati vivi) unitamente alla presenza di dismorfismi facciali, difetti cardiaci, deformità toraciche, criptorchidismo e ritardo mentale lieve. In una percentuale di casi che varia dal 40% al 60% si evidenzia una mutazione del gene PTPN11, localizzato nella regione 12q24, che codifica per una proteina implicata nella regolazione di diversi fattori di crescita, citochine e recettori ormonali.

La sindrome di Silver-Russell, la cui incidenza è stimata tra 1:50.000 e 1:100.000 nati vivi, è caratterizzata da ritardo di crescita intrauterino e post-natale e da numerosi dismorfismi associati, tra cui macrocefalia relativa, faccia piccola triangolare, fronte prominente, clinodattilia del V dito, asimmetria del capo, del tronco e degli arti (emiipertrofia-emiatrofia). È caratterizzata da eterogeneità genetica: sono

stati descritti diversi disordini genetici a cui si associano pattern di crescita differenti:

- nel 7-10% dei casi si riscontra disomia uniparentale materna del cromosoma 7;
- nel 30% dei casi si associano epimutazioni della regione 11p15 (in particolare l'asimmetria corporea risulta correlata all'ipometilazione del gene H19 che si trova in questa regione).

Una causa relativamente frequente di bassa statura è rappresentata da delezioni o mutazioni del gene SHOX, la cui prevalenza è simile a quella della sindrome di Turner. Il gene SHOX è localizzato nella porzione Xp22.3 e Yp11.3 e

controlla la crescita delle ossa lunghe. Una mutazione di tale gene è da sospettare in casi di bassa statura associati a segni fenotipici quali accorciamento o incurvamento dell'avambraccio, dislocazione dell'ulna al gomito, incurvamento della tibia, sproporzione mesomelica ed apparenza di ipertrofia muscolare. In tali casi è utile consigliare la radiografia della mano e del polso sinistro per valutare la presenza della deformità di Madelung e dei segni lievi di displasia caratteristici ed una valutazione auxologica con misura del rapporto della lunghezza delle estremità rispetto al tronco. In seconda battuta, utile effettuare indagine genetica (4).

PRINCIPALI ALTERAZIONI CROMOSOMICHE E GENETICHE ASSOCIATE A BASSA STATURA	
Patologie cromosomiche	Sindromi polimorfiche
<p>Sindrome di Down Sindrome di Turner Trisomia cromosoma 13 Trisomia cromosoma 18</p>	<p>Sindrome di Prader Willi Sindrome di Noonan Sindrome di Silver-Russell Sindrome di Leri-Weill Sindrome di Williams Sindrome di Rubinstein-Taybi Sindrome di Cornelia De Lange Sindrome di Aarskog</p>

Bibliografia essenziale

1. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965 part II. Arch Dis Child 1996, 41: 613-35.
2. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20y). Eur J Clin Nutr 2002, 56: 171-80.
3. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. J Pediatr 2008, 152: 15-9.
4. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007, 44: 306-13.

Inquadramento endocrinologico

Sara Belcastro, Arianna Busti, Maria Teresa Samà, Marina Caputo, Giulia Guaschino, Flavia Prodam¹, Loredana Pagano, Simonetta Bellone¹, Gianluca Aimaretti

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; ¹Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche; Università "A. Avogadro" del Piemonte Orientale, Novara, Italia

La diagnosi ormonale di deficit di GH in età pediatrica (sia isolato, sia multiplo) rappresenta ancora oggi una controversa questione scientifica. Infatti, l'accuratezza dei test provocativi per la secrezione di GH in età pediatrica e adolescenziale è ancora tutta da definire. Molti autori, così come le più recenti consensus conference, sottolineano come il valore diagnostico dei test di stimolo dipenda dalle diverse età della vita.

La diagnosi di deficit di GH (GHD) in età pediatrica rappresenta un processo decisionale complesso richiedendo valutazioni clinico-auxologiche (la bassa statura), ormonali (test di stimolo e dosaggio di IGF-I) e radiologiche (radiografia della mano sinistra).

In un bambino con scarso accrescimento staturò-ponderale e accertamenti auxologici suggestivi per GHD, dopo l'esclusione di tutte le altre cause endocrine e soprattutto non endocrine di bassa statura, è indicata la valutazione basale (dosaggio per IGF-I e IGFBP-3) e dinamica (test di stimolo) dell'asse somatotropo.

In pazienti con deficit isolato di GH (IGHD), sono richiesti 2 test di stimolo (in sequenza o in 2 giorni separati), mentre un test solo è considerato sufficiente in coloro con storia di patologia organica del sistema nervoso centrale (SNC) o irradiazione cerebrale per patologie neoplastiche ematologiche o con multipli deficit ipofisari (MPHD) o con deficit di origine genetica. Una ridotta risposta ai test di stimolo sarà indicativa di deficit classico di GH (a patogenesi ipofisaria), solitamente associato a bassi livelli di IGF-I e IGFBP-3.

Nella comune pratica clinica è possibile identificare non infrequentemente pazienti con caratteristiche cliniche suggestive per sospetto deficit di GH, bassi livelli di IGF-I e IGFBP-3, ma normali risposte ai test di stimolo

per la secrezione somatotropa. Questi pazienti presentano solitamente una ridotta secrezione spontanea di GH, quando sottoposti alla valutazione della secrezione spontanea somatotropa delle 12 ore notturne. Tale test fisiologico di secrezione spontanea può essere utile nel processo diagnostico della bassa statura, ma la sua valutazione non è considerata obbligatoria. Il quadro clinico così descritto si definisce come neurosecretory dysfunction (GHNSD) e dopo l'esclusione di disordini sistemici che possono indurre alterazioni dell'asse GH-IGF-I, i bambini con tale quadro clinico-ormonale possono essere sottoposti al trattamento sostitutivo con ormone della crescita ricombinante (rhGH) come i pazienti con deficit di GH classico. Questo rilievo implica che, in bambini con quadro clinico suggestivo per bassa statura, la normale risposta ai test di stimolo non esclude del tutto deficit parziali di GH meritevoli di ulteriori indagini e se indicato di terapia sostitutiva.

Di seguito saranno brevemente descritti i test di stimolo più comunemente utilizzati.

Ipoglicemia Insulinica (ITT): è il test di riferimento (gold standard) per valutare la secrezione somatotropa, sia in età pediatrica, sia nel paziente adulto. La risposta di GH all'ipoglicemia insulinica (0.05-0.15 IU/kg di peso corporeo di insulina rapida e.v.) soggiace a variazioni età-dipendenti, aumentando nell'età pediatrico-adolescenziale e riducendosi nel soggetto adulto e anziano. Non presenta variazioni di risposta sesso-correlate, mentre è ridotta nel soggetto obeso e presenta una scarsa riproducibilità intra- ed inter-individuale indicandone una scarsa specificità. Questo test è controindicato in pazienti con patologie cardio e cerebrovascolari per la possibile insorgenza di effetti collaterali ipoglicemia-indotti.

Arginina: agisce, verosimilmente, a livello centrale attraverso l'inibizione della somatostatina ipotalamica, sebbene solo dati indiretti lo suggeriscano. La risposta di GH indotta dall'arginina (0.5 g/kg, fino ad un max di 30 g, infusi per 30 minuti e.v.) è indipendente dall'età, dipendente dal sesso (più marcata nel sesso femminile in seguito all'influenza positiva degli estrogeni), ridotta nell'obesità e simile a quella dell'ITT in età pediatrica, adolescenziale e nel soggetto adulto. Una scarsa riproducibilità intra-individuale, ne limita l'utilizzo diagnostico in ogni epoca della vita e soprattutto nel paziente adulto. Non presenta importanti effetti collaterali.

Glucagone: la somministrazione intra-muscolare e sottocutanea, ma non quella endovenosa, di glucagone è seguita da un chiaro e netto incremento della secrezione somatotropa. Il meccanismo d'azione non è completamente conosciuto e si ipotizza sia collegato a effetti stimolatori di frammenti di degradazione della proteina con meccanismi simili a quelli dei peptidi di sintesi GH liberatori. Sono disponibili pochi dati circa l'effetto di età e sesso sulla risposta di GH al glucagone, mentre è noto che essa è ridotta nel soggetto obeso. La risposta di GH alla somministrazione di glucagone (1.0 mg i.m.) è simile a quella di ITT e arginina lungo tutto il corso della vita. L'affidabilità diagnostica non è ottimale per una scarsa riproducibilità intra-individuale. Il suo utilizzo nella pratica clinica italiana è scarso sia in età pediatrica sia in età adulta. Determina scarsi effetti collaterali (vomito) solo se infuso rapidamente e in sovradosaggio.

Il **GHRH in combinazione** con sostanze potenzianti la sua attività GH liberatrice e che contrastano il tono inibitorio della somatostatina (arginina, piridostigmina o GH secretagoghi) è il test di stimolo più potente, riproducibile, con chiari limiti di normalità e dotato di ottima accuratezza diagnostica. In particolare GHRH (1 µg/kg ev) + piridostigmina (PD, 60 mg po in età pediatrica), GHRH + arginina (ARG, 0.5 g/kg ev per 30 min da 0 a +30 min) e GHRH + GHRP-6 (1 µg/kg ev) sono stati proposti come test di stimolo massimali per la

diagnosi di GHD. I limiti di normalità in età pediatrica a tali test sono stati determinati solo per il test GHRH+PD e GHRH+ARG. La risposta del GH a questi stimoli provocativi mostra ottima riproducibilità intra-individuale nel bambino, così come nel paziente adulto. La risposta del GH a questi test non dipende dal sesso, mentre è condizionata dal BMI del soggetto: maggiore è il BMI, minore il picco di risposta al test. Gli effetti collaterali indotti da questi test di stimolo sono poco rilevanti e riconducibili all'iperattivazione colinergica o agli effetti pro-emetici dell'aminoacido.

GH Secretagoghi sintetici (+ Ghrelin) stimolano la secrezione di GH agendo sia a livello ipofisario sia ipotalamico dove stimolano i neuroni GHRH secernenti e come antagonisti funzionali della somatostatina. La risposta del GH ai GHS è influenzata dall'età (aumenta in pubertà e decresce nell'anziano), ma non dal sesso ed è ridotta in condizioni di sovrappeso. Il loro utilizzo in campo diagnostico non riscuote un grande successo per il costo dei peptidi di per sé e per l'assenza di limiti di normalità ben definiti per l'età pediatrica.

Bibliografia essenziale

1. Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3990-3.
2. Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency. Statement of the GRS workshop on adult GHD. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 379-81.
3. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, et al. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998, 19: 203-23.
4. Reiter EO, Rosenfeld RJ. Normal and Aberrant growth. In *Williams Textbook of Endocrinology*, edited by Reed Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS,

- p. 1003. Philadelphia, 10th edition W.B. Saunders Company 2003.
5. Clayton PE, et al, and the European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol 2005, 152: 165-70.
 6. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, et al. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Endocrine 2001, 15: 29-38.
 7. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81: 3323-7.

Raccomandazioni

Marco Cappa

UC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS – Roma e Palidoro

Aula Gialla 2

Criticità nella terapia dei prolattinomi

Chirurgia: quando?

Marco Losa, Andrea Laurenzi, Raffaella Barzagli, Pietro Mortini

Cattedra di Neurochirurgia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

La terapia di prima linea dell'adenoma ipofisario PRL-secernente è indiscutibilmente il trattamento medico con farmaci dopaminergici (1, 2). Tuttavia, la terapia medica non è sempre in grado di normalizzare la secrezione di PRL e di ridurre il tumore ipofisario, oppure non è tollerata alle dosi efficaci. In alcune situazioni particolari deve quindi essere preso in considerazione il trattamento chirurgico.

Esistono indicazioni all'intervento chirurgico di tipo assoluto e di tipo relativo. Fra le **indicazioni di tipo assoluto** si includono:

- **Apoplessia** dell'adenoma ipofisario causante sintomatologia acuta con deficit di tipo neurologico (per es. deficit visivo o diplopia). Spesso si tratta di pazienti con un macroprolattinoma, il cui esordio clinico avviene appunto con l'evento emorragico. In questa situazione la pronta decompressione chirurgica garantisce la più elevata probabilità di recupero del deficit neurologico.
- **Resistenza completa** alle dosi tollerate di dopaminergico. Non esiste una definizione univoca di resistenza completa: dal punto di vista biochimico, una mancata riduzione dei livelli di PRL costituisce sicuramente una forma di resistenza completa; tuttavia, anche una riduzione minima dei livelli di PRL può essere considerata una forma di resistenza completa. In genere, in tali casi non vi è riduzione della massa neoplastica con il dopaminergico. La resistenza al dopaminergico è in genere presente fin dall'inizio della terapia, mentre in alcuni rari casi può svilupparsi durante terapia cronica (3). Nella nostra esperienza la presenza di resistenza alla terapia medica non è

un fattore prognostico indipendente per la riuscita dell'intervento (4). Infatti, a parità degli altri fattori prognostici, quali i livelli basali di PRL, l'invasività nel seno cavernoso e l'estensione extrasellare del tumore, la presenza di resistenza alla terapia medica non incide sulle probabilità di remissione postchirurgica. Alla luce di tale considerazione, è estremamente importante indirizzare prontamente alla terapia chirurgica i pazienti con resistenza completa, evitando di prolungare oltre misura l'inutile tentativo con terapia medica. In alcuni casi, il ritardo a porre l'indicazione chirurgica ha permesso una crescita ulteriore del tumore, con conseguente riduzione della probabilità di remissione chirurgica.

- **Intolleranza** al dopaminergico. Una piccola percentuale di pazienti non riesce a tollerare i farmaci dopaminergici, anche a piccole dosi: circa il 3-5% dei pazienti presenta ipotensione ortostatica, nausea e/o vomito anche a basse dosi di dopaminergico. A parità di dosi, la cabergolina è meglio tollerata della bromocriptina (5). In ogni caso, prima di porre l'indicazione chirurgica per intolleranza al dopaminergico può essere tentato un cambiamento del tipo di farmaco.

Fra le **indicazioni di tipo relativo** consideriamo invece:

- **Resistenza parziale** al dopaminergico. In una percentuale variabile fra il 10-30% la terapia medica riduce nettamente sia la secrezione di PRL che le dimensioni del tumore, senza tuttavia ottenere una completa normalizzazione della PRL. In alcuni di questi casi, soprattutto donne in età fertile,

la persistenza di livelli anomali di PRL condiziona la persistenza di uno stato di ipogonadismo e/o infertilità. In questi casi, il ricorso all'intervento chirurgico può portare alla normalizzazione del quadro clinico, sia per remissione dell'iperprolattinemia che per la riduzione dei valori basali di PRL che potranno poi essere normalizzati dalla prosecuzione della terapia dopaminergica.

- **Dubbio diagnostico.** Nel caso di prolattinoma a prevalente componente cistica, non è mantenuta la relazione diretta fra dimensione tumorale e livelli basali di PRL. Si possono quindi ritrovare lesioni > 1 cm con livelli basali di PRL attorno a 100-150 ng/ml, la cui diagnosi può essere compatibile sia con il prolattinoma cistico che con qualsiasi altro tumore cistico causante iperprolattinemia da deconnessione. Inoltre, queste lesioni possono non mostrare riduzione volumetrica sotto dopaminergico anche quando sono in realtà un prolattinoma. In questi casi va deciso se proseguire la terapia medica con attento monitoraggio radiologico o se consigliare l'intervento chirurgico.
- **Preferenza del paziente.** Anche se la maggior parte dei pazienti con prolattinoma posti di fronte alla scelta fra terapia medica o chirurgica preferiscono la prima, vi è una piccola percentuale che opta per la soluzione chirurgica allo scopo di ottenere una remissione definitiva. Tale scelta può essere assecondata nel caso dei prolattinomi intrasellari che hanno una buona probabilità di

remissione, mentre va assolutamente sconsigliata nel caso dei tumori extrasellari.

In **conclusione**, la terapia chirurgica del prolattinoma trova ancora spazio in alcune situazioni particolari e andrebbe discussa con i pazienti fin dall'inizio. Va infine rimarcato che i voluminosi prolattinomi causanti deficit visivo vanno trattati inizialmente con terapia medica e non con terapia chirurgica, indipendentemente dalla gravità del difetto visivo: la risposta alla terapia medica è frequente e rapida, il che evita di dover effettuare interventi chirurgici complessi e gravati da elevati rischi operatori.

Bibliografia essenziale

1. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, 28: 143-69.
2. Freda PU, Wardlaw SL. Clinical review 110. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3859-66.
3. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005, 8: 43-52.
4. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of PRL-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3180-6.
5. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994, 331: 904-9.

Guarigione: come definirla?

Pietro Maffei

Clinica Medica 3^a, Ospedale-Azienda, Padova

Nella presentazione non verranno prese in esame le varie cause di remissione del prolattinoma su base spontanea, gravidanza o menopausa, né tantomeno la guarigione conseguente a trattamento chirurgico o radioterapico. I termini del problema, per quanto riguarda invece la guarigione conseguente al trattamento medico, ruotano essenzialmente attorno a due aspetti: l'adenoma da un lato e i livelli di prolattina dall'altro.

La **probabilità di recidiva** dell'adenoma sembra essere maggiore dopo sospensione della bromocriptina rispetto a quella della cabergolina, probabilmente per una maggiore efficacia di quest'ultima nell'ottenere normalizzazione di PRL e riduzione dei diametri del prolattinoma. Negli studi di sospensione dei dopaminoagonisti (DA) effettuati su casistiche di pazienti non selezionati (per quadro RMN) dopo trattamento prolungato (2 anni), le percentuali di recidiva di prolattinoma si attestano su valori mediamente elevati (ad esempio: Cannavò et al 1999: 81.5%; Biswas et al 2005: 68.7%).

Secondo le Linee Guida della Pituitary Society non esistono ancora **criteri predittivi** di remissione a lungo termine nel paziente in trattamento con DA, anche se studi recenti mostrerebbero una prognosi più favorevole nei pazienti con PRL ben controllata e assenza di adenoma residuo alla RMN. La Pituitary Society propone quindi un tentativo di sospensione dei DA nei seguenti casi:

- riscontro di normali livelli di PRL dopo almeno 3 anni di terapia;
- marcata riduzione dei diametri dell'adenoma.

Non vengono tuttavia forniti dei cut-off di riferimento.

Secondo lo studio prospettico di Colao et al (2003), a distanza di 2-5 anni dalla sospensione della cabergolina, ci si può attendere una recidiva di elevati livelli di PRL nel 31% dei

pazienti con microprolattinoma e nel 36% di quelli con macroprolattinoma. La probabilità di ripresa risulta inoltre maggiore nel gruppo di pazienti con evidenza RMN di adenoma residuo (78% vs 33% nei macro; 42% vs 26% nei micro). Gli stessi Autori, in uno studio con follow-up più lungo (2-8 anni) evidenziano una possibilità di recidiva dopo sospensione dei DA nel 33.9% dei micro e nel 53.1% dei macroprolattinomi. Fra i criteri predittivi di recidiva, la maggiore accuratezza prognostica (in termini di sensibilità e specificità) era data da un cut-off di PRL in corso di terapia con DA < 5.4 µg/L (162 mU/L) e un nadir dei diametri dell'adenoma < 3.1 mm. La probabilità di recidiva risulterebbe quindi del 90% nel caso in cui entrambi i criteri non fossero rispettati e del 20% nella situazione opposta.

Secondo un recentissimo studio di Kharlip et al (2009), rispettando invece le raccomandazioni della sospensione dei DA secondo quanto suggerito dalla Pituitary Society, si osserva una probabilità di recidiva del 52% nei micro e del 55% nei macroprolattinomi. Questi Autori evidenziano che il rischio di recidiva è correlabile unicamente al residuo di adenoma (rischio del 18% per ogni mm di residuo indipendentemente se micro o macroprolattinoma) e non con i livelli di PRL.

La diversa probabilità di recidiva osservabile in letteratura sembra dipendere da una diversa selezione dei pazienti e dai criteri utilizzati per la sospensione dei DA (in particolare la definizione dei livelli di PRL e del comportamento in RMN dell'adenoma). La probabilità di recidiva dopo sospensione dei DA appare inoltre maggiore nel primo anno e non sembra legata al protocollo di sospensione.

In **conclusione**, l'insieme degli studi pubblicati in questo settore pone certamente in evidenza che **un sottogruppo di pazienti con prolattinoma potrebbe non richiedere**

re un trattamento con DA per tutta la vita.

L'obiettivo dei prossimi anni sarà quindi quello di migliorare i criteri predittivi di guarigione. Nel frattempo ci sembra utile ribadire l'opportunità di effettuare un tentativo di sospensione della terapia medica in quei pazienti che dopo trattamento prolungato con DA non abbiano evidenza RMN di adenoma residuo e mostrino buon controllo di malattia. Il monitoraggio delle recidive dovrebbe, infine, essere più intenso nel corso del primo anno di sospensione.

Bibliografia essenziale

1. Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. UpToDate (at www.uptodate.com)
2. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2428-36.
3. Schlechte JA. Approach to the patient. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2861-5.
4. Casanueva F, Molitch M, Schlechte JA. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clinical Endocrinology* 2006, 65: 265-73.
5. Gillam M, Molitch M, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinoma. *Endocr Rev* 2006, 27: 485-534.
6. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and non tumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003, 349: 2023-33.

Gravidanza: come gestirla?

Enrica Ciccarelli

SSD Endocrinologia, Ospedale E Valdesse, ASL-TO1, Torino

Il prolattinoma è la neoplasia ipofisaria più frequentemente riscontrata nelle donne in età fertile. L'aumento dei livelli di PRL indotto dall'adenoma PRL-secernente, ma presente anche nei casi di pseudoprolattinoma, interferisce con l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (a livello ipotalamico altera la pulsatilità del GnRH, riducendo la secrezione di gonadotropine; a livello gonadico interferisce con la formazione del corpo luteo e con la secrezione di progesterone), rendendosi pertanto responsabile di circa 1/3 di tutti i casi di **infertilità** femminile. Pertanto tra gli obiettivi della terapia dell'adenoma ipofisario PRL-secernente è compresa la regolarizzazione del ciclo mestruale con il ripristino della normale fertilità.

Il trattamento del prolattinoma è comunemente farmacologico. Con il ripristino di valori normali di PRL ed il recupero di un normale ciclo mestruale è pertanto alquanto frequente la possibilità di gravidanza. Dal momento

che gli estrogeni di origine placentare stimolano la sintesi della PRL e posseggono effetto mitotico sulle cellule lattotrope, è possibile che la gravidanza induca un **incremento volumetrico dell'ipofisi**: questo è già documentabile nelle prime settimane di gestazione nella donna normale, mentre nell'immediato periodo postpartum la ghiandola si espande ad almeno 12 mm di diametro con un progressivo aumento dei livelli di PRL circolante. Poiché le cellule adenomatose esprimono recettori per gli estrogeni, anche il prolattinoma può aumentare di volume durante la gravidanza. L'ingrandimento dell'adenoma è **da correlare alle dimensioni iniziali del tumore**: donne con microadenoma o macroadenoma intrasellare hanno probabilità di incremento volumetrico < 3%, quelle con macroadenoma > 30%. Quando però ci sia stato un **adeguato pretrattamento** (farmacologico o chirurgico), il rischio di crescita del macroadenoma si riduce al 4-5%.

Il **trattamento medico** è condotto con agonisti dopaminergici (bromocriptina o cabergolina). Nel caso si stia pianificando una gravidanza, può essere preferibile il trattamento con **bromocriptina**, vista la maggiore documentazione sulla sicurezza del farmaco. Infatti, in più di 6000 gravidanze condotte con l'uso di bromocriptina nella fase precoce di gestazione la prevalenza di aborti precoci e malformazioni congenite è risultata sovrapponibile a quella dei soggetti normali; inoltre il follow-up di bambini esposti alla bromocriptina in epoca gestazionale precoce non ha evidenziato alterazioni dello sviluppo post-natale. L'esperienza sull'uso di bromocriptina nel corso dell'intera gravidanza è alquanto più limitata (circa un centinaio di pazienti), ma anche in questi casi non è stato documentato alcun effetto teratogeno.

La **cabergolina** è un farmaco dopaminergico ergot-derivato, con maggiore affinità per i recettori D_2 , maggiore durata d'azione (generalmente somministrato 2 volte la settimana) e migliore tollerabilità della bromocriptina. L'esperienza sul suo uso in gravidanza è però più limitata: solo circa 350 pazienti hanno utilizzato la cabergolina nella fase iniziale di gravidanza, senza però alcuna dimostrazione di effetti teratogeni. Ancora più limitata è l'esperienza con l'uso di un altro farmaco, la **quinagolide**, anche se non ne è stato riportato alcun effetto patologico sulla gravidanza o sullo sviluppo fetale. Un recente studio svedese ha comparato l'andamento della gravidanza e l'evoluzione neonatale in donne trattate per iperprolattinemia ed in un gruppo di controllo, senza riscontrare differenze relativamente agli effetti collaterali.

L'**approccio alla paziente** con microprolattinoma o macroprolattinoma **che richiede una gravidanza**, dopo un adeguato periodo di trattamento nel quale è necessario documentare normalizzazione dei valori di PRL e riduzione del volume tumorale, parte dalla sospensione della terapia al momento dell'accertamento di gravidanza. Durante la gravidanza è indicato effettuare uno studio campimetrico al 4° mese nelle pazienti con macroadenoma, mentre non deve essere eseguito il monitoraggio dei valori

di PRL, dato che tale ormone aumenta fisiologicamente in gravidanza. Alcuni Autori sostengono l'indicazione al trattamento continuato nel corso di tutta la gravidanza, in particolare nei casi non trattati per un adeguato periodo di tempo o che non abbiano documentato riduzione del volume tumorale. Nel caso di manifesta sintomatologia da incremento del prolattinoma (disturbi visivi, cefalea, sintomi neurologici) è possibile eseguire una RMN senza mdc ed instaurare una terapia medica aggressiva; quando questa si dimostri inefficace, è possibile considerare un intervento neurochirurgico, anche se va sottolineato che questo comporta un elevato rischio di aborto, mentre la madre è a rischio per emorragia, ipopituitarismo e resezione incompleta del tumore.

Non è controindicato l'**allattamento** al seno non prolungato in pazienti con gravidanza e parto privi di complicazioni legate al prolattinoma. Nelle pazienti che abbiano avuto un decorso regolare, andrà eseguito un controllo di PRL e di RMN a distanza di 2-3 mesi dal parto o dal termine dell'allattamento; nel caso di pazienti che abbiano richiesto terapia farmacologica per crescita dell'adenoma, il controllo andrà eseguito subito dopo il parto.

Bibliografia essenziale

1. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Eng J Med* 1985, 312: 1364.
2. Bronstein MD. Prolactinoma and pregnancy. *Pituitary* 2005, 8: 31.
3. Berinder K, Hulting AL, Granath F, Hirschberg AL, Akre O. Parity, pregnancy and neonatal outcomes in women treated for hyperprolactinaemia compared with a control group. *Clin Endocrinol* 2007, 67: 393.
4. Imran SA, Ur E, Clarke DB. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy (clinical review). *Can Fam Physician* 2007, 53: 653.
5. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2861.

Dopaminergici e valvulopatie; un rischio reale?

Roberto Baldelli, Agnese Barnabei, Marialuisa Appetecchia

Unità di Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, IRCCS, Roma

Ci sono ormai numerose esperienze cliniche che hanno evidenziato le correlazioni esistenti tra terapia con agonisti dopaminergici ergot-derivati ed insorgenza di valvulopatia cardiaca. Studi recenti hanno ulteriormente sottolineato come sia cabergolina che pergolide sono in grado di indurre un aumentato rischio di insufficienza valvolare nei pazienti affetti da M. di Parkinson. In particolare il rischio è elevato per la valvola mitrale e aortica, mentre sembrerebbe che la valvola tricuspide sia meno coinvolta in tale processo. Le alterazioni valvolari indotte da tale classe di farmaci sono simili a quelle osservate nei pazienti in trattamento per emicrania con agenti alcaloidi ergot derivati o per l'obesità con fenfluramina e dexfenfluramina. In effetti queste alterazioni ricordano quelle indotte dalla serotonina nei pazienti affetti da carcinoma; il meccanismo patogenetico sembrerebbe essere mediato dal sistema serotoninergico, in quanto la maggior parte dei farmaci coinvolti presenta un'elevata affinità di legame con i recettori serotoninergici di tipo 2B (5-HT_{2B}) che sono altamente espressi nelle valvole cardiache. È ormai noto come tali recettori sono mediatori del processo di mitogenesi dei fibroblasti; infat-

ti, quando stimolati, sono in grado di indurre proliferazione dei fibroblasti cardiaci valvolari determinando una fibrosi delle valvole. Un recente studio ha evidenziato la presenza di un rischio tre volte più alto di sviluppare rigurgito della valvola tricuspide nei pazienti con prolattinoma sottoposti a terapia con cabergolina, mentre non è stato segnalato coinvolgimento delle altre valvole. È importante sottolineare come tale alterazione non è associata alla presenza di ipertensione arteriosa sistemica e/o obesità, mentre sembra associata al dosaggio cumulativo di cabergolina. L'esame ecocardiografico evidenzia un moderato rigurgito della tricuspide nei pazienti con prolattinoma trattati con cabergolina, mentre l'assente coinvolgimento della mitrale o dell'aortica è probabilmente conseguente alla giovane età di questi pazienti ed al dosaggio di farmaco utilizzato rispetto ai pazienti trattati con dopaminergici per la cura del M. di Parkinson. Tali dati sollevano sicuramente una problematica importante nella gestione dei pazienti con adenoma ipofisario PRL-secernente, anche se sono necessari studi a lungo termine per valutare il vero impatto del trattamento sulle disfunzioni valvolari riportate.

Raccomandazioni

Roberto Attanasio

Pituitary Unit, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; Neuroendocrinologia, Ospedali Riuniti Bergamo; Università di Milano

Uno degli aspetti meno noti dei prolattinomi è la loro influenza sulla **qualità della vita** (QOL): un recente lavoro (1) ha valutato questo aspetto impiegando alcune scale validate in uno studio trasversale su un gruppo di 55 donne tutte affette da microprolattinoma (per eliminare le possibili interferenze legate alla presenza di macroadenoma

o di ipopituitarismo), di cui il 49% in corso di terapia dopaminergica (DA) e il 76% con PRL normalizzata. Le pazienti hanno evidenziato QOL peggiore dei controlli in 12/21 delle sottoscale valutate, in particolare con sottili e persistenti limitazioni di energia e funzionamento psicologico e sociale, dipendenti da ansia e depressione.

Per quanto riguarda l'impiego della **microchirurgia**, un recente studio tedesco (2) ha valutato 212 pazienti operati tra il 1990 e il 2005: si evidenziava guarigione a distanza (con follow-up mediano di 12 mesi) nel 72% dei microadenomi e nel 42% della casistica totale, con recidiva nel 18.7% (5-7% nei micro), miglioramento della funzione ipofisaria nel 35% dei maschi e 58% delle femmine (peggioramento rispettivamente nel 17% e 0.9%). All'analisi multivariata erano predittori indipendenti del risultato i livelli di PRL, dimensioni e invasività dell'adenoma. Sulla base dell'esperienza internazionale si possono quindi oggi riconoscere diverse indicazioni alla chirurgia per i prolattinomi:

- "classiche" post DA: resistenza ormonale o volumetrica a DA, intolleranza a DA, rino-liquorrea post-DA, emergenza neurologica (emorragia/apoplezia);
- "nuove" a NCH primaria: scelta del paziente, microadenoma, tumore cistico.

Rimane ovvia la sottolineatura sull'assoluta necessità di rivolgersi ad un centro qualificato per ottimizzare il risultato.

La possibilità di **guarigione** definitiva post-terapia con DA è stata rivalutata recentemente da 4 diversi lavori (3-6) in circa 500 pazienti (160 macro), in cui è stata monitorata la ripresa di malattia dopo terapia prolungata, con un follow-up in sospensione fino a 8 anni: dal 36 al 77% dei casi si è verificata la recidiva, sempre ben trattabile clinicamente. Raffinate analisi statistiche hanno dimostrato che alcuni fattori sarebbero predittivi della possibilità di mantenere una sospensione a lungo termine: la durata del trattamento con DA, i valori di PRL ottenuti e mantenuti in terapia, l'assenza di residuo tumorale. Vale quindi la pena di ipotizzare un tentativo di sospensione della terapia, anche alla luce dei possibili rischi cardiovascolari di una prolungata terapia con cabergolina (Cab), eseguendo un'accurata selezione dei candidati, che dovranno comunque essere monitorati regolarmente, in maniera da ottimizzare la probabilità di successo e minimizzare i rischi conseguenti alla possibile recidiva.

La **gravidanza** nelle pazienti con prolattinoma non è più da considerare un evento sem-

pre a rischio: è opportuno comunque che non sia affidata al caso, ma attentamente programmata (7). All'inizio della terapia con DA dare indicazione ad una contraccizione meccanica. Al ripristino dei flussi, la terapia deve essere continuata per almeno 12 mesi nel caso delle pazienti con macroprolattinoma, verificando che le dimensioni dell'adenoma siano tornate nei confini sellari (in caso contrario proseguire per altri 12 mesi). Nel caso in cui sia stata impiegata Cab, passare per almeno 3 mesi a bromocriptina (Br, il cui profilo di sicurezza in gravidanza è più consolidato), da sospendere comunque alla positività del Gravindex. In corso di gravidanza, monitorare le pazienti solo dal punto di vista clinico (mensilmente se con macro e trimestralmente se con micro), eseguendo un controllo della campimetria (ed eventualmente della RM senza Gd dopo il 4° mese) in caso di cefalea intensa o disturbi visivi; è inutile (e inutilmente costoso) il monitoraggio di PRL. In caso di crescita tumorale riprendere la terapia con Br. Il parto deve essere cesareo (e programmato) solo in caso di voluminoso macroadenoma, in cui è anche controindicato l'allattamento. A fine allattamento, prima di riprendere eventualmente la terapia con DA, controllare PRL e RM.

Il problema delle **valvulopatie** in corso di terapia con DA, oltre che derivare dall'osservazione clinica nei pazienti con Parkinson, ha una plausibilità biologica, per la presenza di recettori cardiaci serotoninergici di tipo 2B, che vengono attivati soprattutto da Cab, meno da Br, non da quinagolide e lisuride. Una recente metanalisi (8) di 7 studi trasversali non ha mostrato significativo aumento di valvulopatie mitraliche o aortiche, ma un lieve aumento del rischio di insufficienza tricuspidalica lieve-moderata (RR 1.4 solo mettendo insieme anche le lievi!!). Sembra quindi opportuno eseguire un'ecocardiografia (e spirometria) all'inizio della terapia, ma non è chiaro quando sia opportuno ripeterlo. Alcune aziende sono arrivate ad indicare la necessità di monitoraggio semestrale, senza rendersi conto che, con una prevalenza di prolattinomi di 100-775/milione, questo si tradurrebbe in un carico aggiuntivo per il SSN di 94.000 ecocardio/anno

(dati UK). Poiché la dose cumulativa di Cab per avere valvulopatia nello studio sui Parkinsoniani (9) era 4000 ± 3000 mg, utilizzando prudenzialmente 1/10 della dose soglia minima (= 100 mg), si può calcolare che nei pazienti trattati con la dose di 1 mg/settimana ha senso ripetere l'esame solo dopo 24 mesi, mentre il controllo semestrale deve essere riservato a chi assume 0.5 mg/die (ed è possibile individualizzare ulteriormente le scadenze di monitoraggio in relazione alla dose somministrata).

Bibliografia

1. Kars M, et al. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 133-9.
2. Kreutzer J, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 11-8.
3. Colao A, et al. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003, 349: 2023-33.
4. Colao A, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol* 2007, 67: 426-33.
5. Kharlip J, et al. Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2428-36.
6. Huda MSB, et al. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. *Clin Endocrinol* 2009 doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03657.x
7. Cozzi R & Attanasio R. La terapia degli adenomi ipofisari in gravidanza. *L'Endocrinologo* 2007, 8: 184-93.
8. Bogazzi F, et al. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: A meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 1119-23.
9. Zanettini R, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007, 356: 39-46.

Aula Gialla 3

Hands on Neck Ultrasound: corso base di ecografia tiroidea

Note di fisica, semeiotica ecografica e refertazione dell'ecografia tiroidea

Roberto Garberoglio

Fondazione Scientifica Mauriziana, Torino

Per poter eseguire in modo soddisfacente un'ecografia tiroidea è necessario conoscere almeno alcune nozioni basilari di fisica degli ultrasuoni e di semeiotica ecografica. Gli ultrasuoni sono onde meccaniche che per potersi propagare necessitano di un mezzo materiale; tale propagazione avviene con compressioni e rarefazioni delle molecole del mezzo. Le onde meccaniche e quindi

gli ultrasuoni possono essere descritte in funzione del tempo: tale parametro è la frequenza (f), che rappresenta il numero di volte che si alternano pressioni e depressioni in un secondo, misurata in hertz. L'onda meccanica può essere anche descritta in funzione dello spazio percorso, misurando la distanza tra i picchi di compressione, grandezza chiamata lunghezza d'onda (Lambda).

È di fondamentale importanza ricordare che la velocità di propagazione degli ultrasuoni in un mezzo (corpo umano) dipende dalla natura stessa del mezzo e varia in rapporto alle caratteristiche di elasticità delle molecole ed alla loro densità. Questi due fattori individuano l'impedenza acustica (Z), che rappresenta una misura della resistenza opposta dal mezzo al passaggio delle onde ed è definita come il prodotto della densità del mezzo per la velocità di propagazione degli ultrasuoni.

Poiché la velocità degli ultrasuoni è una caratteristica del tessuto attraversato, mentre la frequenza è una caratteristica intrinseca dell'onda, attraversando due tessuti con impedenza acustica differente, varia la velocità degli ultrasuoni e quindi la lunghezza d'onda. Quando le onde ultrasonore si propagano nei tessuti assistiamo ad alcuni fenomeni fisici basilari, quali riflessione e diffusione, per comprendere come si formi l'immagine ecografica. La riflessione avviene nel caso in cui i due materiali attraversati abbiano un'impedenza acustica differente: parte del fascio rimbalza e torna indietro, parte viene ulteriormente trasmessa. Questo fenomeno dà origine ad echi forti (tendenti al bianco), cosiddetti di interfaccia, fra due tessuti differenti, come per esempio nel caso della capsula renale o della capsula tiroidea o delle pareti vascolari. La diffusione avviene quando le superfici riflettenti sono al di sotto della lunghezza d'onda degli ultrasuoni e ogni piccola superficie riflettente si comporta come un'altra superficie radiante. Questo evento dà origine a deboli echi corrispondenti alla struttura dei tessuti (echi con vari livelli di grigio).

Questi processi non proseguono all'infinito, infatti quando un fascio di ultrasuoni penetra nella materia, deposita energia lungo il suo percorso e perde intensità in profondità. Le immagini ecografiche che vengono visualizzate sul monitor sono composte da un insieme di immagini cosiddette elementari e di artefatti.

Le immagini elementari sono:

1. le immagini di parete, che rappresentano la separazione (interfaccia) tra due organi;
2. le immagini di parenchima, che sono la rappresentazione della tessitura degli organi;

3. le immagini di vuoto acustico, che si riferiscono alla presenza di liquido.

In ogni scansione ecografica sono inoltre presenti immagini non codificabili, che possiamo chiamare "artefatti", che compongono, assieme con le immagini elementari, le immagini complesse. Gli artefatti che maggiormente intervengono nella formazione delle immagini sono:

- l'"ombra acustica", ovvero l'intenso assorbimento degli ultrasuoni da parte di una struttura che non permette un ulteriore passaggio in profondità del fascio esplorante;
- il "rinforzo posteriore", cioè un accumulo di echi a livello della parete posteriore delle cisti e di nodi solidi ed omogenei.

Le immagini ecografiche formate sono costituite da ecogenicità che possiamo definire:

- echi iperecogeni: sono quelli con una luminosità molto intensa tendente al bianco, derivano essenzialmente da fenomeni di riflessione e sono particolarmente evidenti nelle immagini di parete;
- echi ipoecogeni: sono caratterizzati da ecogenicità molto meno luminosa rispetto agli echi iperecogeni, con tonalità distribuite in una scala di grigi che va dal quasi nero fino ad un grigio molto chiaro; questo tipo di ecogenicità deriva dal fenomeno della diffusione degli echi e si riferisce alle immagini di parenchima;
- la anecogenicità si riferisce al vuoto acustico, ovvero alla mancanza di echi di ritorno, ed è riferibile alle raccolte liquide.

Lo studio della vascolarizzazione dei parenchimi si effettua mediante la tecnica ecodoppler, ovvero utilizzando un sistema di gestione dei segnali che permette di valutare con colori il movimento dei globuli rossi nei vasi mediante l'effetto Doppler. Quando il flusso si avvicina alla sonda assume un colore rosso, quando si allontana assume un colore blu. Per poter studiare i flussi lenti si utilizza la tecnica power-doppler, che rappresenta la potenza del segnale eco-doppler.

Alla luce di quanto detto, possiamo ancora evidenziare delle strutture cosiddette fondamentali:

- la struttura cistica, semplice o complessa: nel primo caso la cisti presenta una pseudo-parete sottile e contenuto anecogeno; nel secondo caso la pseudo-parete è ispessita con setti e aggetti endo-luminali;
- la struttura mista ha una componente solida e una liquida. La struttura solida è caratterizzata da tessuto che può essere:
 - ipoecogeno rispetto al parenchima circostante, con ecogenicità più scure;
 - isoecogeno rispetto al parenchima circostante, con ecogenicità simili a quelle adiacenti;
 - iperecogeno, in quanto caratterizzato da ecogenicità più chiare e brillanti.

In questi casi possiamo ancora differenziare il tessuto in omogeneo, con distribuzione degli echi regolari e con ecogenicità simili, e disomogeneo, quando si osserva un quadro caratterizzato da distribuzione irregolare ed eterogenea degli echi.

Il referto è uno dei capisaldi dell'esame ecografica, in quanto rappresenta il passaggio di informazioni fondamentali fra l'operatore ed il medico inviante; dovrebbe essere esauriente ma

nel contempo sintetico. Nel compilare il referto è buona regola:

- descrivere la forma della ghiandola con eventuali asimmetrie, l'eventuale impegno retrogiugulare, i rapporti con la trachea;
- valutare le dimensioni dei lobi (in sezione antero-posteriore) ed eventualmente lo spessore dell'istmo;
- descrivere la struttura parenchimale di base;
- evidenziare la presenza di nodi, con descrizione delle caratteristiche morfologiche degli stessi e della loro capsula;
- valutare le dimensioni del nodo dominante o sospetto;
- mettere in evidenza la sede del nodo dominante oppure del nodo sospetto;
- studiare la vascolarizzazione, tanto della ghiandola quanto dei nodi;
- evidenziare eventuale linfadenomegalia sospetta;
- concludere con un'ipotesi diagnostica ed eventualmente indirizzare verso ulteriori trattamenti come ad esempio l'agobiopsia ecoguidata.

Ecografia clinica della tiroide

Roberto Valcavi

UOC Endocrinologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Tiroide normale

La **scansione standard** sul piano **trasversale** (assiale) individua la tiroide ed i principali punti di repere anatomici. La tiroide ha struttura iperecogena, i lobi sono situati ai lati della trachea, tra loro connessi anteriormente dall'istmo. Nell'adulto il lobo piramidale è difficilmente visibile. La trachea è una struttura convessa connotata da sbarramento acustico a causa dell'aria in essa contenuta. I muscoli sono ipoecogeni, circoscritti dalle fasce muscolari iperecogene.

I lobi della tiroide confinano:

- anteriormente con i muscoli pretiroidei (sterno-ioideo, sterno-tiroideo e omo-ioideo);

- lateralmente con il muscolo sterno-cleido-mastoideo e con i grossi vasi (vena giugulare interna e carotide comune);
- posteriormente con il muscolo lungo del collo poggiato sui piani ossei vertebrali iperecogeni
- medialmente, in senso cranio-caudale, i lobi tiroidei prendono rapporto con scudo tracheale, cricoide e primi 2-3 anelli tracheali.

L'esofago si colloca abitualmente a sinistra e presenta una tipica immagine a bersaglio. È facilmente individuabile chiedendo al paziente di compiere un atto di deglutizione. Paratiroidi normali e nervi laringei non sono individuabili.

La **dimensione normale della tiroide** è da riferire al soggetto in esame. Il brachitipo ha tiroide spessa e tozza, il longilineo tiroide sottile e allungata. I lobi hanno dimensioni comprese tra 1-2 cm in spessore (diametro antero-posteriore, AP), 1.5-3 cm in larghezza (diametro trasverso, TV), 4 e 7 cm in lunghezza (diametro longitudinale, L). L'istmo tiroideo ha spessore di 2-4 mm.

La **scansione longitudinale** (sagittale) si ottiene ruotando la sonda in senso orario di circa 90°. Tale manovra deve essere effettuata senza perdere contatto al fine di visualizzare tutti i piani obliqui intermedi durante la rotazione della sonda. Lo studio dovrà essere completo, dalla mandibola al giugulo e lateralmente fino ai muscoli trapezio e scaleni, includendo le logge linfatiche. Il paziente deve essere posizionato supino a capo iperesteso. Il "tilting" della sonda verso il basso consente la visualizzazione del tessuto fibro-adiposo, dei linfonodi e dei tronchi vascolari del mediastino antero-superiore. Nei giovani è visibile il timo.

La mappatura dei vasi è attuata sia con color doppler direzionale sia con power-color non direzionale: le informazioni sulla direzionalità dei flussi ed il campionamento delle velocità arteriose con doppler pulsato hanno scarso significato clinico. Nello studio della vascolarizzazione dei noduli, il power-color consente la migliore valutazione.

Tireopatie

Patologia diffusa della tiroide (gozzo, tiroiditi autoimmuni, malattia di Graves Basedow, tiroidite subacuta di De Quervain, altre tiroiditi). Nel **gozzo diffuso** è riconoscibile un aumento di volume, spesso prevalente in un lobo o nell'istmo. L'aumento dimensionale della ghiandola si associa ad ecostruttura disomogenea ed aree ipo/asoniche di trasformazione colloidocistica. I lobi accentuano le asimmetrie e presentano strutture nodulari. La valutazione del **volume** del gozzo si ottiene misurando ciascun lobo con la formula dell'ellissoide (diametro AP x diametro TV x diametro L -valore espresso in cm- x 0.52), e sommando il volume del lobo destro a quello del lobo sinistro. Il volume dell'istmo viene ignorato. La funzione di sdoppiamento immagine consente di comprendere sulla stessa

schermata le due scansioni principali, trasversa e longitudinale e misurarne il relativo diametro T e L. Il diametro AP è misurabile in entrambe le scansioni, ma è maggiormente utilizzata quella trasversa perché più riproducibile. L'ecografo calcola automaticamente il volume con la formula dell'ellissoide. Il calcolo del volume deve essere utilizzato specialmente nella **misurazione dei noduli**. Nei gozzi voluminosi e ad estensione mediastinica la valutazione del volume è impossibile con ecografia. La tecnica di elezione è la TAC. L'esame radiografico standard del torace è obsoleto. Per indicazioni particolari sono utilizzate risonanza magnetica e TC/PET.

Le **tiroiditi autoimmuni** sono caratterizzate da tessitura finemente disomogenea con millimetriche areole iposoniche dovute a focolai di infiltrato linfocitario. Con il progredire della patologia, la alterazione di struttura può coinvolgere tutta la ghiandola che acquista un pattern ecografico ipoecogeno ("dark gland"). Si accentuano il disegno capsulare e la trama interstiziale. Aree di parenchima conservato appaiono iperecogene o pseudonodulari. La vascolarizzazione è normale o aumentata. Nella fase atrofica la tiroide riduce il volume e la vascolarizzazione, mantenendo il pattern ipoecogeno. Compaiono aree di addensamento tissutale da fibrosi. La tiroidite da **m. di Graves Basedow** è caratterizzata da un aspetto di ipertrofia diffusa e finissima struttura iso/ipoecogena "sale e pepe". In fase di ipertiroidismo florido, la mappatura colore evidenzia un pattern diffuso ipervascolare, definito "inferno tiroideo". Esso è il corrispettivo ecografico del "soffio tiroideo". La **tiroidite subacuta** è connotata dal tipico andamento clinico: dolore ad esordio monolaterale, sintomi generali, aumento di consistenza e dolorabilità della parte. Il corrispettivo ecografico alle aree di flogosi sono aree iposoniche a margini indefiniti, andamento migrante, flussi scarsi all'interno delle aree di parenchima flogistico. Con la guarigione si assiste ad una *restitutio ad integrum* del segnale ecografico. Nelle tiroiditi croniche e subacuta i linfonodi del VI livello (compartimento centrale, paratracheali) sono spesso ingranditi e mostrano aspetto reattivo (struttura ipoecogena, ilo iperecogeno,

vascolarizzazione arboriforme a partenza ilare). Le **tiroiditi acute** batteriche o da altri agenti si associano a lesioni ipoecogene, a margini sfumati, con tendenza rapidamente evolutiva.

Patologia nodulare della tiroide. Si definisce nodulo una formazione distinta dal normale parenchima. I parametri fondamentali nella descrizione del nodulo sono **sede** (destro, sinistro o istmo; terzo superiore, medio o inferiore del lobo), **numero** (nel caso di gozzo multinodulare saranno descritti solo i noduli di maggiori dimensioni e quelli di carattere ecografico sospetto, v. sotto), **dimensioni** (i tre diametri spaziali AP, TV, L). L'ecogenicità del nodulo descrive la intensità del segnale rispetto al normale parenchima: **iper-iso-, ipo-, anecogeno**. La ipoecogenicità del nodulo correla con il grado di sospetto. Il nodulo cistico è anecogeno per il contenuto fluido, non riflesso dagli ultrasuoni (transonico). Le cisti vere sono rare. Le cosiddette cisti tiroidee sono in realtà noduli pseudocistici con quota di parenchima vitale circostante o aggettante. L'attenzione deve essere mirata alla quota parenchimale del nodulo, visibile sia in B-mode sia con mappatura colore. Le neoplasie appaiono ad ecogenicità ridotta, ma tale indicazione non è assumibile a regola. I **margini** netti e la presenza di alone ipoecogeno correlano con benignità. L'alone corrisponde alla vascolarizzazione perinodulare. La presenza di alone non esclude la presenza di un tumore capsulato quale il carcinoma follicolare o il carcinoma a cellule di Hurtle. La **elastografia** consente la valutazione della rigidità del nodulo: i noduli neoplastici sono più rigidi, ma il valore clinico di tale valutazione necessita studi su vasta scala. La presenza di **calcificazioni grossolane** o di calcificazioni a guscio d'uovo non si associa a malignità. Tuttavia un guscio calcifico interrotto o non uniforme può essere indice di malignità. Le **microcalcificazioni puntate** sono segnali iperecogeni su sfondo parenchimale solido ipoecogeno. Esse sarebbero dovute a gruppi di corpi psammomatosi. La mappatura colore è utile nel dimostrare la vitalità del tessuto parenchimale ipoecogeno. La specificità di questo segno supera l'80% per la diagnosi di carcinoma, ma la sensibilità è bassa. Solo un terzo delle neoplasie maligne presenta

microcalcificazioni puntate. Esse devono essere distinte dalle immagini "**a coda di cometa**", un artefatto da iper-rifrangenza tipico delle lesioni colloidocistiche benigne. In questo secondo caso la lesione si presenta cistica e la mappatura colore è negativa. L'aspetto "**more tall than wide**", ovvero la crescita di alcuni noduli su un piano anteroposteriore antigravitario è un segno di elevato sospetto. La **vascolarizzazione intranodulare** è stata associata alla neo-angiogenesi del tumore maligno. Circa l'80% delle neoplasie maligne manifesta questo segno. Neoplasie molto piccole (< 1 cm), con aree sclero-ialine, o vaste aree necrotiche in neoplasie di più grandi dimensioni, esprimono scarsa vascolarizzazione. Molti noduli benigni hanno vascolarizzazione intraparenchimale. Il segno della vascolarizzazione intranodulare ha bassa specificità e deve essere valutato insieme agli altri segni ecografici.

Linfoadenopatie. L'ecografia della tiroide deve essere completata con la visualizzazione dei compartimenti linfatici, centrale e laterali. Secondo la suddivisione in livelli, il VI° ed il VII° livello si trovano centralmente nel giugulo, medialmente ai grandi vasi (v. giugulare profonda, arteria carotide comune e, inferiormente, tronchi anonimi). I livelli II°, III° e IV° si trovano dall'angolo della mandibola alla clavicola lungo l'asse dei grandi vasi. Il V° livello è compreso tra la fascia posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e i muscoli scaleni. Il I° livello è sottomentoniero, raramente interessato dalle metastasi delle neoplasie tiroidee. I linfo nodi metastatici appaiono rotondeggianti e la loro struttura tende a riprodurre la neoplasia di origine. Talora mostrano degenerazione cistica. La vascolarizzazione può essere caotica con perdita dell'ilo e scompaginamento dell'aspetto tipico ad albero spoglio.

Altre masse del collo. Nella diagnosi differenziale con le masse tiroidee si possono presentare adenomi delle paratiroidi e masse del collo originate da altri tessuti (mesenchima, tessuti linfatici, tessuti nervosi, epitelio). Sono riportate circa 150 formazioni diverse a partenza dai tessuti cervicali. TC, RM, PET, ed altre indagini sono indicate nel caso si sospetti una lesione non tiroidea.

Simposi

11.00 - 13.00

Aula Blu 1

Metabolismo calcio-fosforico nelle malattie extra-endocrine

Le neoplasie

Francesco Bertoldo

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona

Diabete e osteoporosi

Nicola Napoli

Laboratorio di Endocrinologia e Malattie Metaboliche - Università Campus Bio-Medico di Roma

Negli ultimi decenni, la prevalenza del diabete mellito e dell'osteoporosi è costantemente e rapidamente aumentata in tutto il mondo. Una migliore aspettativa di vita e la conduzione di uno stile di vita sedentario rappresentano determinanti comuni capaci di spiegare questo dato epidemiologico. Diverse evidenze, ottenute da studi condotti sia sull'uomo sia su modelli animali rafforzano il legame tra le due patologie e confermano il diabete come fattore di rischio per osteoporosi. Gli adipociti svolgono un ruolo principe nella regolazione dell'omeostasi glucidica e del metabolismo energetico e derivano da un precursore comune a quello degli osteoblasti (le cellule capaci di produrre matrice ossea): la cellula staminale mesenchimale. Fattori genetici, ormonali e ambientali influenzano il bilancio differenziativo tra la linea osteoblastica e adipocitaria. Secondo alcuni studi epidemiologici, esiste una relazione inversa tra quantità di grasso corporeo e osteoporosi. D'altro canto, altre linee di evidenza suggeriscono che l'infiltrazione di grasso all'interno del midollo osseo può alterare le proprietà meccaniche dell'osso e predisporre allo sviluppo di fratture (1).

Sia il diabete di tipo 1 sia il diabete di tipo 2 conferiscono un rischio per fratture da fragilità, ma i meccanismi fisiopatologici che possono spiegare la relazione differiscono in alcuni punti. Il diabete di tipo 1 è caratterizzato sul piano fisiopatologico dalla completa assenza di produzione insulinica, fattore di crescita con proprietà anaboliche per lo scheletro. I soggetti affetti da diabete di tipo 1 presentano, infatti, una riduzione del turnover osseo, un ridotta massa ossea e un conseguente aumento del rischio di frattura. Inoltre, l'analisi dell'espressione genica nel modello più studiato di diabete di tipo 1 (topo NOD) mostra uno sbilanciamento a favore dell'espressione dei geni associati a un fenotipo adipocitario piuttosto che osteoblastico. PPAR γ e aP2, due marcatori di differenzia-

zione adipocitaria, sono iper-espressi nei topi NOD, nei quali si riscontra inoltre un numero di adipociti superiore ai controlli di pari sesso ed età. L'espressione del gene per l'osteocalcina, una proteina di derivazione osteoblastica, è repressa, come evidente dai ridotti livelli di mRNA, cosa che indica un difetto nella produzione degli osteoblasti (2). La soppressione della maturazione osteoblastica si associa a una ridotta densità ossea nei modelli murini di diabete di tipo 1 (3).

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato sul profilo fisiopatologico da un difetto sia nella produzione sia nella azione dell'insulina. In questo caso, la relazione tra diabete e osteoporosi è più complessa. *In vitro*, l'iperglicemia è responsabile della glicazione non enzimatica di diverse proteine, come il collagene di tipo I, e incrementa l'attività osteoclastica in maniera dose dipendente, determinando un'alterazione della qualità ossea (4). Inoltre, alcune complicanze croniche del diabete, come la retinopatia e la neuropatia possono rappresentare ulteriori determinanti del rischio di frattura. Dal punto di vista fenotipico, oltre l'80% dei soggetti con diabete di tipo 2 è sovrappeso o obeso. Negli ultimi anni diversi lavori hanno mostrato che, contrariamente a quanto si credeva, i soggetti obesi hanno un aumentato rischio di frattura (5).

Tuttavia, non solo il diabete e le sue complicanze possono alterare il metabolismo osseo, ma anche lo stato del turn-over osseo può esercitare un'azione regolatrice sull'omeostasi glucidica. Nuove recenti evidenze hanno in parte chiarito questa complessa interazione bidirezionale. Quattro recenti lavori (Baldock et al. 2007; Karsenty et al. 2007; Lundberg et al. 2007; Sato et al. 2007) hanno condotto a importanti acquisizioni in questo nuovissimo campo di ricerca (6). In particolare, il lavoro condotto dal gruppo di Karsenty ha portato all'identificazione di un meccanismo di *feed-*

back tra scheletro e tessuto adiposo che completa il sistema di regolazione “metabolismo energetico/metabolismo osseo”, riconoscendone come mediatore l’osteocalcina. Topi knock-out per il gene dell’osteocalcina manifestano un rallentamento della proliferazione beta-cellulare, iperglicemia e resistenza all’insulina. Studi condotti *in vitro*, coltivando le cellule beta insieme con gli osteoblasti o in presenza del supernatante ottenuto da colture di osteoblasti, mostrano un incremento della secrezione insulinica beta-cellulare, suggerendo la presenza di un fattore regolatorio di derivazione osteoblastica. Nello stesso modello animale, la somministrazione di osteocalcina determina la normalizzazione della glicemia e della secrezione dell’insulina, confermando un ruolo per tale proteina nei complessi meccanismi regolatori dell’omeostasi glucidica (7). A tal proposito, nel 2009, studi sull’uomo hanno confermato le capacità regolatrici dell’osteocalcina sulla massa grassa e sulle alterazioni metaboliche del diabete (8,9).

Bibliografia essenziale

1. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004, 5: 261–8.
2. Botolin S, McCabe LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology* 2007, 148: 198-205.
3. Thrailkill KM, Liu L, Wahl EC, et al. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005, 54(12): 2875-81.
4. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007, 22: 1317-28.
5. Vashishth D, et al. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001, 28: 195–201.
6. Rosen CJ. Bone Remodeling, Energy Metabolism, and the Molecular Clock. *Cell metabolism* 2008, 7: 7-10.
7. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. *Cell* 2007, 130, 456–69.
8. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 785-91.
9. Kanzawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin levels is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 45-9.

Le nefropatie

Luigi Francesco Morrone

Azienda Ospedaliera Gaetano Rummo - Benevento

In molte malattie renali possono essere osservate importanti alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, in particolare in malattie che colpiscono il tubulo renale e nelle nefropatie croniche. Sulle alterazioni del metabolismo minerale che si accompagnano alle nefropatie croniche si è molto concentrata l’attenzione scientifica nefrologica negli ultimi anni e pertanto anche questa breve trattazione sarà orientata su di esse.

La recentissima classificazione KDIGO (1) include tali alterazioni del metabolismo minerale in un complesso sindromico denominato

CKD-BMD (Chronic Kidney Disease-Bone and Mineral Disorders). Più in dettaglio, tale complesso sindromico che si manifesta frequentemente nei pazienti con malattia renale cronica include:

- alterazioni del metabolismo del calcio, fosforo, del paratormone (PTH) e della vitamina D;
- alterazioni del metabolismo e della mineralizzazione ossea che condizionano la crescita lineare e la robustezza dell’osso e che si estrinsecano in alterazioni morfologiche

scheletriche definite, nel loro complesso,” osteodistrofia renale”;

- calcificazioni eterotopiche della parete vascolare e/o dei tessuti molli.

Tali alterazioni possono essere presenti isolatamente o in varia associazione tra loro.

La classificazione KDIGO supera e completa quanto ben noto da tempo. E cioè che lo stato di insufficienza renale cronica sia in grado di indurre alterazioni del metabolismo minerale che portano ad alterazioni osteodistrofiche ed a calcificazione dei tessuti molli. Un ruolo centrale nell'instaurarsi di queste lesioni è svolto da una condizione di iperparatiroidismo conseguente alla insufficienza renale cronica (IRC). L'iperfunzione delle paratiroidi in corso di IRC può essere rapportata a molteplici meccanismi patogenetici che coinvolgono il metabolismo del calcio, del fosforo e della vitamina D (2).

Ipocalcemia. Il fattore più immediato che provoca l'ipersecrezione di PTH è rappresentato dai ridotti livelli circolanti di calcio ionizzato. Lipocalcemia è in larga parte dovuta a ridotto assorbimento intestinale di calcio per difetto di attività della vitamina D. L'ipocalcemia stimola le paratiroidi a secernere PTH, mobilizzando l'ormone da parte di granuli secretori preformati (2). Si ritiene che molti degli effetti svolti dal calcio ionizzato sulla secrezione paratiroidea siano mediati dalla interazione del catione bivalente con una proteina calcio-specifica localizzata sulla membrana cellulare paratiroidea, denominata “calcium sensing receptor” (CaSR)(3).

Ritenzione di fosfati ed iperfosforemia.

La ritenzione dei fosfati è una conseguenza diretta della caduta del filtrato glomerulare (GFR) e del carico filtrato di fosfato. La conseguente iperfosforemia può agire direttamente aumentando la sintesi paratiroidea di PTH (2). Tuttavia esistono evidenze sperimentali a favore dell'ipotesi che l'iperfosforemia possa stimolare indirettamente la secrezione paratiroidea inducendo una iperproduzione di FGF-23, un fattore in grado di inibire la attivazione renale della vitamina D e di indurre ipocalcemia (4).

Diminuita sintesi o attività del calcitriolo. Il colecalciferolo, prodotto a livello cutaneo per induzione positiva dei raggi ultravioletti,

viene attivato biologicamente attraverso la duplice idrossilazione epatica (in posizione 25) e renale (in posizione 1). Il prodotto finale, l'1,25- diidrossi-colecalciferolo, denominato anche calcitriolo, rappresenta la principale forma attiva della vitamina D e ha un importante ruolo di controllo, con feedback negativo, sulle paratiroidi attraverso meccanismi diretti e indiretti. Infatti il calcitriolo stimola l'assorbimento intestinale e la mobilizzazione scheletrica di calcio, aumentando così il calcio ionizzato plasmatico e inibendo la secrezione di PTH in maniera indiretta. Inoltre, è stato dimostrato un effetto soppressivo diretto del calcitriolo sul gene del PTH, attraverso uno specifico recettore sulla superficie delle cellule paratiroidee (VDR) in grado di ridurre la trascrizione del pre-pro-PTH mRNA e la traduzione in PTH (5).

In un certo numero di pazienti uremici, l'iperparatiroidismo secondario può diventare irresponsivo allo stimolo calcemico, sganciandosi dai fisiologici meccanismi di controllo omeostatico. Questa condizione fisiopatologica, chiamata iperparatiroidismo terziario, si associa ad ipercalcemia e ad un aumento della massa delle paratiroidi. Sotto il profilo strutturale l'iperparatiroidismo terziario è rappresentato da trasformazione neoplastica del tessuto paratiroideo, con formazione di aree adenomatose caratterizzate da crescita cellulare monoclonale. I meccanismi responsabili della induzione alla proliferazione neoplastica a livello paratiroideo non sono ben conosciuti. È stata osservata una marcata riduzione della densità recettoriale dei VDR e dei CaSR sulla superficie di cellule paratiroidee adenomatose.

Bibliografia essenziale

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007, 72: 247.
2. Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int* 1973; 4: 89.
3. Brown EM, Gamba G, Riccardi D. Cloning, characterization of an extracellular

- Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993, 366: 575.
4. Cozzolino M, Pasho S, Fallabrino G, et al. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Int J Artif Organs* 2009, 32: 75.
 5. Silver J, Russel J, Sherwood ML. Regulation by vitamin metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82: 4270.

Gli effetti dei farmaci osteotropi

Alessandro Piovesan

SCDU Endocrinologia Oncologica AO S. Giovanni Battista Molinette Torino

La diffusione di farmaci per il trattamento dell'Osteoporosi (OP) ha consentito di ottenere, dalla sorveglianza post-marketing, informazioni cliniche su effetti collaterali attesi o inattesi, ma anche sugli effetti extrascheletrici di farmaci attivi sul metabolismo calcio-fosforo, quali i Bisfosfonati (BPN), il teriparatide (1-34 PTH), il raloxifene (Ral), la 25OH-vitamina D (vit D).

BISFOSFONATI

Rischio di cancro dell'esofago: tra il 1995 e il 2008 sono stati riportati casi di K esofageo (rispettivamente 23 in USA e 21 in Europa e Giappone) correlati all'impiego di BPN (38 per alendronato, 3 per risedronato e 1 per ibandronato). 4/44 pazienti erano affetti da esofago di Barrett. L'irritazione esofagea, uno degli effetti dei BPN per os, può aumentare il rischio di K esofageo, tuttavia, vista la rarità della patologia, il rapporto rischio/beneficio dei BPN nell'OP va considerato favorevole, con la cautela di non trattare i pazienti con esofago di Barrett.

Fibrillazione atriale (FA): nello studio Horizon, è comparsa FA in 50/3852 pz trattati con zolendronato (ZLN) ev a fronte di 20/3862 nel gruppo in placebo. Successivi dati (Horizon RFT, revisione del FIT) sulla FA in corso di terapia con BPN sono apparsi contrastanti. Due recenti studi epidemiologici, uno danese e l'altro USA, hanno dato risultati opposti. I meccanismi fisiopatologici che legano uso di BPN e FA non sono chiari. Il rischio di FA va quindi valutato in ogni paziente, ma non è una controindicazione assoluta alla terapia con BPN.

Osteonecrosi della mandibola (ONJ).

Le prime segnalazioni di ONJ (osteomielite di mandibola e mascella provocata prevalentemente da Actinomiceti) furono riportate in pazienti con patologia neoplastica (K mammella e mieloma) trattati con ZLN ev. Trattamenti citostatici immunosoppressori e tipo di neoplasia sembrano fattori favorenti l'ONJ; il principale fattore di rischio, tuttavia, è la presenza di patologia dentaria pre-esistente con necessità di trattamenti odonto-stomatologici. Mentre l'ONJ è più frequente nei pazienti neoplastici trattati con alte dosi di aminoBPN ev, non è ancora chiaro se la prevalenza di ONJ sia incrementata nei pazienti trattati con BPN per OP. La rarità dell'ONJ, la relazione con la dose cumulativa di BPN (più bassa nel trattamento dell'OP rispetto a quella dei pazienti neoplastici) e la prevalenza non nota nella popolazione generale, rendono difficile valutare il RR, che non sembra però aumentato.

Effetto antitumorale. Dati sperimentali hanno documentato una azione antineoplastica dei BP, in particolare degli aminoBP con molteplici meccanismi di azione: inibizione dell'osteolisi, della neoangiogenesi, dell'adesione cellulare, induzione dell'apoptosi cellulare. L'azione sembra potenziata sinergicamente dai citostatici, sia in terapia combinata che sequenziale. I promettenti risultati di un studio sull'efficacia del clodronato, associato a terapia convenzionale, nella prevenzione delle recidive di K mammario, non si sono confermati ad una recente metanalisi: in pazienti trattati in terapia adiuvante con clodronato a dosi elevate (1600 mg/die) non è emersa alcuna variazione di mor-

talità totale, sopravvivenza e tasso di recidive. Gli amino-BP, in particolare lo ZLN, appaiono promettenti per la loro maggiore bioattività. Non sono ancora disponibili i risultati di trial clinici in corso (NSABP 34, Azure, AN-ZAC) per confermare anche in studi clinici randomizzati l'efficacia dimostrata in vitro.

Rischio CV. L'associazione tra OP e malattia coronarica non è solo epidemiologica: alcuni meccanismi fisiopatologici legano le due condizioni: la calcificazione delle pareti vasali, la ridotta elasticità di parete e le calcificazioni valvolari. Recenti studi sembrano confermare l'efficacia del trattamento con amino-BP nel ridurre le calcificazioni vasali e migliorare l'elasticità di parete. La progressione della stenosi aortica sarebbe ridotta dal trattamento con amino-BP. Questi elementi contribuirebbero alla riduzione del rischio CV.

TERIPARATIDE

Rischio neoplastico. Nel corso degli studi preclinici, furono segnalati casi di osteosarcoma (OS) nei ratti trattati con 1-34 PTH, con frequenza crescente in rapporto a dosi e durata di esposizione. Il rischio cresceva a partire da dosi 3-4 volte superiori a quelle impiegate nell'uomo. Questi dati rallentarono lo sviluppo di 1-34 PTH e la sua commercializzazione. Cautelativamente il suo impiego è stato contenuto ad un periodo non superiore ai 18 mesi. Finora nel mondo sono stati trattati con PTH 1-34 430.000 pazienti con 2 casi segnalati di OS (entrambi con plurimi fattori di rischio per OS), prevalenza analoga a quella dell'OS nella popolazione generale (4-5/10⁶).

RALOXIFENE

Rischio cardiovascolare. RAL fa parte della classe farmacologica dei SERMS, modulatori selettivi dell'azione degli estrogeni, con effetto sulle neoplasie ormono-sensibili e sui fattori di rischio cardiovascolare, oltre che sul metabolismo cal-

cio-fosforico. Alcuni end-point secondari degli studi More e Core (mortalità cerebrovascolare, eventi coronarici maggiori) sembravano ridotti nel gruppo trattato con RAL, senza incremento degli eventi cardiaci precoci. In seguito l'RCT RUTH, con end point primari quali eventi CV, cerebrovascolari, mortalità totale (oltre a rischio di K mammella -BC- e fratture vertebrali) ha confermato che il rischio di eventi CV e la mortalità per causa CV non sono incrementati nei pazienti trattati con RAL, mentre sono maggiori i rischi di TVP e di stroke fatale.

K mammella. I dati già segnalati nel More sulla riduzione del rischio delle forme E2-dipendenti di K mammella sono stati confermati anche nel Ruth, con una riduzione del rischio di K mammario invasivo E2-dipendente, maggiore nei primi quattro anni, comparabile a quella ottenuta con Tamoxifene (con cui RAL è stato comparato nello studio Star). Il rischio di K mammario non E2-dipendente non si è modificato in corso di terapia con RAL.

VITAMINA D

Gli effetti extrascheletrici della vitamina D sono stati confermati epidemiologicamente e clinicamente. Le dimensioni pandemiche del deficit di vit D hanno consentito di dimostrare l'efficacia della sua supplementazione nel ridurre il rischio di cadute (effetti su tono e reattività neuromuscolare), sul dolore neuropatico da neuropatia diabetica nel diabete di tipo 2, nel ridurre il rischio di malattie immunologiche quali sclerosi multipla e artrite reumatoide. La relazione tra ridotti livelli di 25OH-vitamina D e aumentata mortalità è forse giustificata dalla riduzione del rischio di neoplasia (colon-retto, mammella), eventi cardiovascolari maggiori (IMA) e calcificazioni valvolari. L'elevato indice terapeutico della supplementazione farmacologica di vit D rende auspicabili studi clinici controllati su questo impiego.

Caso clinico

Salvatore Artale

Oncologia Medica, Ospedale "A. Businco" Cagliari

Aula Blu 2

*Gestione clinica della retinopatia diabetica
(con Società Italiana di Diabetologia)*

Inquadramento e classificazione

Francesco Bandello

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Udine

Lo screening

Silvano Davì

Diabetologia, ASL 5 – Susa

La Retinopatia Diabetica (RD) è un'importante complicanza del diabete mellito e rappresenta la più comune causa di cecità nei soggetti in età lavorativa nei Paesi più sviluppati. Circa un terzo dei 2.7 milioni di diabetici italiani (dati ISTAT 2007, prevalenza del diabete in Italia 4.7%) è affetto da RD e ogni anno l'1% dei diabetici viene colpito dalla forma più severa di questa patologia. Circa 60–100.000 cittadini italiani sono a rischio di cecità se non individuati e curati in tempo.

La RD è un problema importante anche dal punto di vista dei costi, considerato che il 60% dei costi del diabete dipende dalle complica-

ze. D'altra parte lo screening ed il trattamento della RD sono le procedure con il miglior rapporto costo-efficacia in Medicina. Lo screening è per definizione una metodica semplice applicata ad un'intera popolazione a rischio con lo scopo di individuare lesioni che potranno essere sottoposte ad ulteriore approfondimento diagnostico terapeutico.

Le metodiche di screening della RD indicate dagli Standard Italiani per la cura del Diabete sono l'oftalmoscopia e la fotografia digitale del fondo, mentre la fluorangiografia non ha questa indicazione.

RETINOGRAFIA DIGITALE RISPETTO ALL'OPTALMOSCOPIA	
VANTAGGI	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità di ingrandire fortemente le immagini • Staticità dell'immagine all'osservazione del medico che la referta • Possibilità di manipolare le immagini, ingrandirle, evidenziare particolari, vederle in bianco e nero, che aumenta la probabilità di individuare i microaneurismi • Possibilità di archiviare le immagini e di comparare immagini eseguite in date diverse • Possibilità di utilizzare la telemedicina per avere risposte in tempo reale da Centri di Riferimento in casi dubbi • Possibilità di affidare l'esecuzione a personale infermieristico addestrato, riservando al Medico Diabetologo solo l'interpretazione dell'esame
LIMITI	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa sensibilità nell'individuazione dell'edema maculare • Difficoltà ad individuare lesioni che si sviluppano in periferia al di fuori dei campi fotografici • Costo delle apparecchiature

Periodicità dello screening

Prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un operatore addestrato:

- diabete di tipo 1: entro 3 – 5 anni dall'insorgenza del diabete;
- diabete di tipo 2: subito dopo la diagnosi di diabete.

Follow-up

- Rivedere il paziente in sede di screening:
 - ogni 2 anni se assenza di retinopatia;

– ogni 6 – 12 mesi se presente retinopatia non proliferante lieve o moderata.

- Inviare dall'oculista:
 - entro un mese se essudati duri entro un diametro di disco della fovea, edema maculare, reperto retinico non spiegato, retinopatia preproliferante;
 - con urgenza (entro una settimana) se neoformazione vasale, emorragia preretinica o retinica, presenza di rubeosi dell'iride, inspiegata riduzione dell'acuità visiva;

– immediatamente in caso di improvvisa perdita della vista o evidenza di distacco di retina.

L'esperienza dello screening della rd con retinografia digitale a Susa

L'Ambulatorio di Diabetologia di Susa, inserito nell'ambito della SS di Diabetologia ASL TO3, segue 2500 pazienti attivi. Dal 2002 lo screening della RD viene fatto con la retinografia digitale.

Personale impiegato: 4 infermiere professionali del Poliambulatorio non dedicate ma motivate; un medico diabetologo.

Formazione del personale:

- medico diabetologo 20 giornate al centro Retina Molinette;
- 2 infermiere professionali: 15 giornate al Centro retina Molinette;
- le altre 2 infermiere sono state formate successivamente in loco.

Apparecchiature: un retinografo digitale non miotico, un tonometro a soffio, tavole ottometriche illuminate.

Modalità di esecuzione: l'infermiera fa un'anamnesi per glaucoma o uso di colliri, misura il tono oculare con il tonometro a soffio, se non glaucoma o tono < 21 mmHg dilata, poi esegue per ogni occhio camera anteriore, polo posteriore e nasale; il medico diabetologo referta.

Analisi dei risultati: dal 2002 sono stati sottoposti a screening circa 1000 pazienti ed eseguiti circa 4500 esami. La prevalenza della retinopatia sui primi 553 pazienti è risultata del 36.5%, in linea con la letteratura. La maggioranza dei casi era classificata come RD non proliferante lieve (73.3%) o RD non proliferante moderata (17.3%). Solo l'8.4% era affetto da RD non proliferante grave e solo 2 pazienti avevano RD proliferante (0.4%). La prevalenza della retinopatia correla con la durata del diabete e con il compenso metabolico.

In conclusione lo screening della RD con le moderne tecnologie è realizzabile anche direttamente nei servizi di Diabetologia, consentendo di attuare un filtro di accesso alle unità operative oculistiche e ai Centri di Retinopatia Diabetica.

Bibliografia essenziale

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2007, www.aemmedi.it
2. Linee Guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. www.thesaurus.amd.it
3. Davì S, et al. Screening della retinopatia diabetica: l'esperienza del centro di Diabetologia di Susa, GIDM giugno 2006, 26 n. 2.

Prevenzione e trattamento medico

Massimo Porta

Centro Retinopatia Diabetica, Dipartimento Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

Terapia fotocoagulativa ed intravitreale

Rosangela Lattanzio

Servizio Retina Medica Vasculopatie, U.O. Oculistica - Università Ospedale San Raffaele - Milano

La RD è la 1^a causa di cecità acquisita nella popolazione adulta: l'Edema Maculare Diabetico (EMD) rappresenta oggi la causa più frequente di perdita visiva nei pazienti diabetici e la manifestazione della malattia più difficile da debellare.

Il trattamento laser è l'unico trattamento la cui efficacia nel ridurre i danni determinati dalla progressione della malattia è scientificamente validata; tale trattamento non è scevro comunque da effetti collaterali.

Esistono inoltre forme di RD, e in particolare di EMD, "refrattarie" al trattamento laser, ovvero forme persistenti che, nonostante un corretto e tempestivo trattamento fotocoagulativo, continuano a progredire.

Tutto questo giustifica la ricerca di nuovi approcci terapeutici che possano sostituire o integrare la fotocoagulazione (e fra questi ricordiamo ad esempio: *antiVEGFs e Steroidi per via intravitreale, Inibitori PK , AntiTNF- IV, NSAIDs, Lipolitici, Microplasma, ecc.*).

Ci troviamo di fronte a una patologia cronica e multifattoriale con processi etiopatogenetici poco compresi.

Sappiamo che il LASER (che quindi rappresenta il "trattamento raccomandato", ovvero "gold-standard"), è efficace nel migliorare la prognosi visiva dei pazienti diabetici, sia per la

- fotocoagulazione laser "focale" o "a griglia" per il trattamento dell'EMD (che previene un ulteriore calo visivo in circa il 50% dei pazienti - ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study , Reports n° 1-9), che per la
- fotocoagulazione "panretinica" della retina ischemica, che nella RD proliferante consente una regressione dei neovasi nel 60% dei casi dopo 3 mesi e riduce il rischio di grave "visual loss" nel 90% (ETDRS Report n° 12).

Il trattamento corretto del paziente diabe-

tico deve valutare tutte le variabili, considerando l'acuità visiva, la storia clinica e la qualità del compenso glicometabolico; inoltre deve essere guidato dall'esecuzione di esami diagnostici fondamentali e complementari come la fluorangiografia e l'OCT (tomografia ottica a luce coerente), che ci danno precise informazioni sui due aspetti della malattia: l'ischemia (e i neovasi che ne conseguono) e l'edema secondario all'aumentata permeabilità dei vasi. In particolare, l'OCT consente una corretta classificazione del tipo di edema maculare presente: rileva alterazioni dell'interfaccia vitreo-retinica, consente di classificare l'EMD come trazionale. In questi casi trazionali il trattamento laser non è indicato e può aver senso considerare una chirurgia vitreo-retinica che ha lo scopo di separare aderenze patologiche tra la retina e le strutture anatomiche antistanti e consentire una riduzione dell'edema.

L'EMD può essere anche una conseguenza del trattamento fotocoagulativo pan-retinico (PRP); studi recenti hanno dimostrato che non vi è differenza dal punto di vista anatomico e funzionale tra trattamenti eseguiti in un'unica seduta e trattamenti suddivisi in 4 sedute (Diabetic Retinopathy Clinical Research Group, net, 2009). Questi risultati sono interessanti, perché nella pratica clinica disponiamo oggi di fotocoagulatori retinici con possibilità di emissione multi-spots, che consentono di eseguire trattamenti completi in tempi ridotti e con minore dolore o impegno per il paziente.

Il Laser, nonostante abbia cambiato in maniera significativa la prognosi visiva dei pazienti diabetici negli ultimi 30 anni, presenta comunque, oltre agli effetti collaterali, anche il limite di consentire un miglioramento visivo in casi non frequenti (10%). I pazienti mirano al recupero funzionale dell'acuità visiva compromessa dalla malattia e questo giustifica l'impiego, anche nella RD, di Iniezioni intravitreali.

Queste ultime, e in particolare quelle di farmaci anti-angiogenici (anti VEGFs, ovvero inibitori dei fattori di crescita vascolari) hanno dimostrato efficacia con miglioramento dell'acuità visiva in altre patologie come la degenerazione maculare senile. Ci sono numerosi trials clinici in corso per lo studio dell'efficacia e della sicurezza di questi farmaci IV anche nella RD. Nei pazienti diabetici con retinopatia l'impiego è comunque molto diffuso ma rimane off-label. Vi è molta esperienza clinica e molti reports ma mancano dati EBM.

I farmaci IV presentano comunque il limite di avere un'efficacia spesso transitoria e non risolutiva; le iniezioni inoltre devono essere ripetute più volte.

L'uso degli antiVEGFs deve essere pertanto considerato con attenzione, limitandolo a casi selezionati; non si tratta comunque di un trattamento "first-line".

Un razionale interessante è rappresentato dall'uso, sempre IV, di Steroidi che hanno un meccanismo di azione non solo antiVEGFs, ma anche la capacità di modulare una vasta serie di altri fattori implicati nella patogenesi della

malattia. Gli effetti collaterali legati all'iniezione IV di steroidi (cataratta e glaucoma) hanno giustificato la messa a punto di sistemi IV a lento rilascio steroideo, che rappresentano una prospettiva davvero interessante nella gestione delle malattie retiniche in generale. Anche per questa categoria di farmaci siamo in attesa dei risultati di trials clinici di efficacia e sicurezza. Sicuramente utile per il futuro è la messa a punto di protocolli di trattamento combinato (laser/chirurgia/iniezioni IV) che rappresentano la strada giusta per aggredire, con differenti meccanismi, le diverse manifestazioni di questa malattia che abbiano detto essere cronica e multifattoriale. Ad esempio una iniezione IV può consentire una maggiore efficacia della fotocoagulazione laser, ridurre il numero di trattamenti e di energia laser e quindi contenerne gli effetti collaterali. Sicuramente si tratta di un settore in grande evoluzione sia per la diagnostica che per la terapia. Lo screening delle lesioni retiniche, gli interventi corretti e tempestivi e soprattutto l'attenzione per il compenso glicometabolico rimangono l'approccio corretto nella gestione della RD.

La chirurgia vitreo-retinica nella retinopatia diabetica

Marco Codenotti

Servizio Chirurgia Vitreo-Retinica, Unità Operativa di Oculistica, Ospedale San Raffaele, Milano

La retinopatia diabetica per molti anni è stata una malattia incurabile, caratterizzata, nelle forme più avanzate, dalla comparsa di neovasi, emorragie intravitreali, edema maculare, distacco di retina, glaucoma neovascolare. L'introduzione della chirurgia vitreo-retinica nella cura di questa patologia risale agli anni '70 e da allora, l'evoluzione delle tecniche e degli strumenti ha portato a risultati anatomici e funzionali sempre migliori insieme ad una forte espansione delle possibili indicazioni. La prima vitrectomia è stata effettuata nel 1971 in un paziente diabetico affetto da emovitreo. I sanguinamenti all'interno del corpo vitreo sono un'evenienza comune nei pazienti affetti da retinopatia dia-

betica proliferante e spesso l'emovitreo non si riassorbe o si riassorbe in maniera incompleta. Non esistono indicazioni precise su quanto tempo si debba aspettare un riassorbimento spontaneo prima di intervenire: la scelta varia da paziente a paziente ed è funzione di molti fattori. Caratteristica della retinopatia diabetica proliferante è la formazione di membrane fibrovascolari in grado di esercitare trazioni più o meno importanti. Se poco estese possono essere un reperto privo di importanza, ma tanto più si sviluppano, tanto maggiore è il rischio che possano determinare un sollevamento retinico. Si va da distacchi localizzati e periferici, lontano dalla macula che, in alcuni casi, possono anche

essere semplicemente tenuti sotto osservazione, fino a distacchi di retina totali. La loro progressione è molto lenta se paragonata a quella tipica dei distacchi di retina regmatogeni. Anche in assenza di franchi sollevamenti retinici, la presenza di estese membrane fibrovascolari impone una particolare attenzione, soprattutto in corso di trattamento laser. Quest'ultimo infatti può determinare la fibrotizzazione della membrana neovascolare e la sua contrazione sia diretta che indiretta, innescando un distacco di retina. La presenza di una proliferazione neovascolare e fibrovascolare massiccia anche se con retina attaccata, può essere una indicazione alla vitrectomia. Questa situazione si riscontra più facilmente nei pazienti giovani con Diabete Mellito di tipo I, affetti da forme particolarmente gravi, progressive e rapidamente ingravescenti di retinopatia diabetica proliferante: la cosiddetta forma "florida". In questi pazienti spesso il trattamento laser non è sufficiente a impedire la progressione delle neovascolarizzazioni. Il vitreo rappresenta una sorta di impalcatura su cui cresce il tessuto fibrovascolare e la vitrectomia permette di eliminare le neovascolarizzazioni già presenti e, togliendo loro il supporto e il sostegno ha una funzione profilattica, prevenendo lo sviluppo di nuove lesioni.

L'idea che il corpo vitreo potesse avere un ruolo di primo piano nella patogenesi dell'edema maculare diabetico risale al 1988, quando Nasrallah e collaboratori riportarono come nei pazienti da loro esaminati soltanto il 20% di quelli con distacco posteriore di vitreo sovriva di edema maculare contro il 55% di quelli con il vitreo normalmente adeso. L'introduzione della tomografia ottica a luce coerente (OCT) ha permesso di evidenziare che alterazioni a carico della interfaccia vitreo-retinica nei pazienti affetti da edema maculare diabetico, sono molto più frequenti di quello che appare dal semplice esame clinico. Queste considerazioni hanno portato allo sviluppo del concetto di "edema trazionale", in cui la presenza di una ialoide ispessita (quando non di una vera e propria membrana epiretinica) gioca un ruolo patogenetico essenziale, contrapposto a un edema di tipo "vascolare", in cui il momento patoge-

netico iniziale è rappresentato dalle alterazioni a carico delle pareti dei vasi che si traducono nella perdita della loro continenza. Nel corso degli anni sono stati pubblicati numerosi lavori sull'efficacia della vitrectomia nel trattamento dell'edema maculare diabetico in presenza e anche in assenza di alterazioni dell'interfaccia vitreo-retinica e i risultati sono spesso positivi. Si tratta per la maggior parte di studi non randomizzati, condotti su pochi pazienti e con criteri di inclusione molto diversi e pertanto i loro risultati sono difficilmente standardizzabili. L'impressione però è che la vitrectomia sia di per sé positiva, anche in assenza di membrane evidenziate. Per spiegare come mai anche gli edemi non trazionali beneficiano della vitrectomia è stato ipotizzata una migliore ossigenazione retinica legata alla sostituzione del corpo vitreo con umor acqueo, oltre al beneficio diretto di allontanare dalla retina il vitreo infarcito di citochine e fattori vasoattivi come il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Sebbene non ci siano elementi per sostenere che la vitrectomia debba essere un trattamento standard per l'edema maculare diabetico, sicuramente in casi selezionati può essere una possibilità da prendere in considerazione.

Durante la relazione verranno discusse in modo dettagliato le indicazioni per la chirurgia vitreo-retinica nel paziente diabetico.

Bibliografia essenziale

1. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Arch Ophthalmol 1985, 103: 1644-52.
2. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial - Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. Ophthalmology 1988, 95: 1307-20.
3. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for se-

vere proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial - Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. *Ophthalmology* 1988, 95: 1321-34.

4. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988, 95: 1335-9.

Raccomandazioni finali

Alessandra Sforza

U.O. di Endocrinologia – ASL Bologna

La retinopatia diabetica (RD) rimane a tutt'oggi la principale causa di cecità fra le persone in età lavorativa nei paesi industrializzati anche se, grazie ad un controllo più intensivo e precoce del fattore glicemico si osserva, negli ultimi anni, una riduzione dell'incidenza soprattutto della forma proliferativa.

La prevenzione primaria di questa complicanza necessita di un adeguato inquadramento clinico del paziente diabetico già all'esordio di malattia, di un attento follow-up e di un trattamento intensivo e precoce dei vari fattori di rischio, in particolare compenso glicemico e pressorio.

Le linee guida nazionali e internazionali concordano sulla necessità di una valutazione specialistica dell'occhio da effettuarsi all'esordio della malattia, mediante esame del fundus oculi in midriasi o visita completa (grado della raccomandazione A o B). Una retinopatia diabetica è infatti già presente alla diagnosi nel 15% dei pazienti con Diabete mellito tipo 2 (DM2).

È necessario che la descrizione e l'interpretazione delle lesioni retiniche o dell'eventuale presenza delle sue più temibili complicanze, l'edema maculare e la retinopatia proliferante, rispondano ad un preciso e condiviso schema classificativo, clinicamente applicabile, come indicato dalle linee guida italiane AMD-SID del 2004.

Il follow-up deve seguire, sia nel paziente con DM1 che DM2, una periodicità annuale o biennale in assenza di lesioni o più frequente in base allo stadio della retinopatia. Particolare attenzione va prestata alle donne diabetiche in gravidanza, che devono eseguire un esame

completo dell'occhio alla conferma dello stato gravidico (meglio durante la pianificazione), trimestralmente in corso di gravidanza, e nel primo anno dopo il parto. Non è viceversa necessaria una valutazione oculare nelle donne con diabete gestazionale.

Oftalmoscopia, biomicroscopia o fotografie del fondo oculare rappresentano le metodologie più diffuse per lo screening della retinopatia diabetica, mentre la fluorangiografia retinica (o altre metodiche di 2° livello come la tomografia oculare a luce coerente – OCT) non va utilizzata per la diagnosi ma per la definizione patogenetica delle lesioni e in previsione di un trattamento fotocoagulativo con laser.

L'ottimizzazione del compenso glicemico e la normalizzazione dei valori pressori sono i primi obiettivi da raggiungere nel diabetico iperteso. Sia il DCCT che l'UKPDS hanno documentato una riduzione del rischio di RD rispettivamente del 39% e del 25% per ogni riduzione del 10% dei livelli di HbA1c (es. da 8% a 7%). La riduzione del rischio è maggiore e più duratura quanto più precocemente, rispetto all'esordio di malattia, viene raggiunta l'ottimizzazione. Analogamente la riduzione del rischio di comparsa e progressione di RD è del 13% per ogni 10 mmHg di riduzione della pressione sistolica. Nei diabetici normotesi e normoalbuminemici ACE inibitori (lisinopril nel DM1) e sartanici (candesartan nel DM2) possono avere un ruolo nella prevenzione della progressione e nella regressione delle lesioni più avanzate della RD (studi EUCLID, DIRECT-2 e RASS).

Non vi sono evidenze conclusive sull'efficacia di una specifica terapia ipolipemizzante nella prevenzione della RD. Il trattamento con ASA non previene la RD, ma non si associa ad un aumentato rischio di emorragie retiniche.

La terapia di scelta della retinopatia proliferante (RDP) e di quella non proliferante (RDNP) severa è la fotocoagulazione laser pan-retinica, che riduce del 90% il rischio di grave perdita del visus o di necessità di vitrectomia. Un trattamento laser precoce focale o a griglia è indicato nell'edema maculare (EMD) clinicamente significativo, con riduzione del 50% del rischio di deterioramento visivo a 3 anni. Nei casi di EMD clinicamente significativo refrattario al trattamento laser può essere considerata la somministrazione intravitreale di triamcinolone acetato. Tuttavia le attuali evidenze, soprattutto in termini di effetti e rischio a lungo termine, sono ancora insufficienti per raccomandare l'uso intravitreale di routine degli steroidi e dei farmaci anti-vascular endothelial growth factor (VEGF), quali pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab, nel trattamento dell'edema maculare e della retinopatia proliferante severa con emorragie vitreali o distacco retinico.

La vitrectomia precoce (entro 3 mesi) è raccomandata nel DM1 con severe emorragie vitreali e va considerata nei casi di severa retinopatia proliferante non responsiva alla laser-

terapia associata a trazione della macula e di edema maculare clinicamente significativo con trazione vitreo-maculare refrattario.

In conclusione, sebbene le nostre conoscenze sulla prevenzione e gli strumenti a nostra disposizione per il trattamento della retinopatia diabetica siano significativamente aumentati negli ultimi 20 anni, molto rimane ancora da fare per ridurre la cecità conseguente a questa complicanza cronica del diabete. È necessario che tutti gli operatori coinvolti e lo stesso paziente diabetico siano consapevoli che uno screening precoce, un attento follow-up e l'ottimizzazione del compenso glicemico e pressorio possono prevenire le lesioni retiniche e ridurre l'evoluzione. Ma è anche necessario creare specifici percorsi diagnostici assistenziali che rendano possibile uno screening capillare e un trattamento mirato delle lesioni nei centri specialistici qualificati.

Bibliografia essenziale

1. AMD-SID – “Linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento delle retinopatia diabetica in Italia” – 2004.
2. AMD-SID – “Standard Italiani per la cura del Diabete mellito” – 2007
3. Schwartz SG, et al – “Pharmacotherapies for diabetic retinopathy. Present and future” – *Exper Diab Res* 2007 doi:10.1155/2007/52487

Aula Gialla 1

*Dalla fisiopatologia alla terapia dell'obesità: nuove evidenze
(con Società Italiana dell'Obesità)*

Meccanismi neuroendocrini e prospettive terapeutiche Neuroendocrine mechanism involved in eating behavior and therapeutic perspectives in eating disorders

Fred Nyberg

Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Sweden

During the past decades complications related to eating behavior have created a health problem all over the world, in particular in countries within the western society. For instance, obesity is a major cause of premature death in many countries in the western part of Europe, and has contributed to enormous costs for the health welfare. Although there is still a lack of effective treatment for eating disorders as obesity, past and ongoing research have increased the understanding of neuroendocrine regulation of food intake and weight gain, especially regarding the role of hormones and peptides of gut or brain origin. A variety of neuropeptide and neurohormonal networks have been implicated in mechanisms underlying eating disorders. Recent research has revealed several neuroactive components regulating food intake. Among these are the orexins and Ghrelin, which in addition to the well-known neuropeptide Y (NPY),

opioid peptides, and peptides derived from the proopiomelanocortin system (POMC), have been highlighted since the discovery of leptin encoded in the *ob* gene and produced in adipocytes. These peptides have been characterized as endogenous ligands of G protein-coupled receptors. Both orexin and Ghrelin are linked to the pituitary-produced growth hormone, previously implicated in a role in appetite and food intake. Increasing evidence suggesting that they may be involved in stress responses via the central nervous system, as well as feeding behavior, have been accumulated over the past few years. Current data on the involvement of these peptides in neuroendocrine mechanisms of eating behavior and eating disorder will be highlighted in this presentation. Also, the use of current knowledge on these mechanisms for the development of new therapeutic strategies for eating disorders will be discussed.

Obesità ed ormoni tiroidei: una rivisitazione Obesity and Thyroid Hormones: an Appraisal

Enrico Papini

UO Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Thyroid hormone plays a major role in the control of metabolic rate and food intake. Indeed, overt hypothyroidism results in reduced basal energy expenditure, cold intolerance and weight gain, while the majority of hyperthyroid patients lose weight. The effects of thyroid hormone can be attributed to T3 actions both on the peripheral tissues and on the central metabolic pathways within the hypothalamus. This is a brief synthesis of current evidences.

Many experimental models in mice and rodents show that:

- a higher energy expenditure, with an increase in basal metabolism, involves an increase in uncoupling protein-1 (UCP-1) in brown adipose tissue (BAT)
- obesity is associated with a decrease of active BAT and a low UCP-1, while mice models that have resistance to obesity ("lean mice") have increased UCP-1 and functional BAT.

Current evidences of thyroid hormone effects on energy expenditure:

- T3 is essential for UCP-1 expression: T3 regulates facultative thermogenesis through UCP-1 and acts on adrenergic receptors in BAT. T3 regulates UCP3 in muscle, as well
 - T3 regulates differentiation and function of adipocytes, and acts on a great number of lipogenic and lipolytic genes
 - certain mutations of TR α 1 lead to abdominal obesity, and the absence of TR α 1 to a decrease in thermogenesis
 - due to T3 regulation of basal metabolism, a decreased thyroid function can lead to an increase in body weight.
- BAT in humans
- BAT is found in perirenal fat at all ages (autoptic findings). BAT is abundant in new-

borns, cold-exposed adults and patients with pheochromocytoma

- BAT is identified by PET in humans, is inhibited in thermoneutrality or by β -blockers, increases in cold-exposure
- BAT is decreased in obese patients and is less active. A negative correlation is found between BAT activity, BMI and % body fat
- Functional BAT is down regulated in obesity but can be reactivated. In adults, part of the white adipose tissue (WAT) is still convertible and can be reactivated into BAT
- Women have more BAT than men, but its mass decreases with age (>50 years).

Current evidences of thyroid hormone effect on food intake:

- TSH secretion is proportional to leptin concentrations. Leptin reverts the low T3 syndrome and increases the levels of TRH in hypothalamus, thus activating the hypothalamus-thyroid axis
- thyroid hormone directly stimulates food intake: the peripheral administration of T3 leads to an increase in hypothalamic NPY mRNA, and the ICV administration of an NPY receptor antagonist blunts T3 induced hyperphagia. Moreover, T3 administration leads to a reduction in hypothalamic POMC and CART mRNA.

Thyroid hormones and obesity in humans:

- T4 and T3 levels are within the normal range in obesity, with normal kinetic parameters. A significant association between serum TSH (within the normal range) and BMI has been reported both in cross-sectional and longitudinal studies
- TSH and T3 are elevated in obese *versus* lean subjects, FT4 is normal. In particular, central fat accumulation is associated with

an increase in both FT3 and TSH serum levels, independently of insulin sensitivity and metabolic parameters

- the available evidences on a causative or secondary role of the observed findings are still controversial
- subclinical hypothyroidism prevalence raises from 1-5% in the general population up to 10-25% in obese patients
- TSH and T3 decrease after bariatric surgery and weight loss.

Considerations for clinical practice: overweight patients

- Low thyroid function should be carefully evaluated in patients who are gaining weight in absence of increased food intake
- Check for subclinical hypothyroidisms in obese patients
- Thyroid hormones induce an increase of both resting (REE) and adaptive energy expenditure due to their actions on both adipose tissue and muscle mass. However, the adverse effects of a small but protracted

increase of thyroid hormones on the heart, muscle and bone are well established

- The use of thyroid hormones or its analogs in overweight and **obese euthyroid** subjects should be **strongly discouraged**.

Considerations for clinical practice: hypothyroid patients

- Small changes in T4 dose in **hypothyroid** patients treated with thyroid hormone can significantly affect REE and basal metabolism
- These changes are negatively correlated with serum TSH and they occur without moving serum FT3 or FT4 out of the normal range
- Such changes in REE have the potential to adversely affect energy balance and body weight in the long run
- **A fine tuning of T4 therapy is necessary** in chronic thyroiditis or after thyroidectomy; complains of weight gain should be considered with attention as a possible change in patient energy balance.

Farmaci per l'obesità: meccanismo d'azione e sicurezza

Fabrizio Muratori, Federico Vignati, Gianleone Di Sacco

SC Endocrinologia, AO Niguarda Ca' Granda, Milano

Gli strumenti della terapia e il razionale dell'intervento farmacologico. Il ruolo del farmaco nell'obesità è di supportare gli altri presidi terapeutici ed è codificato dalle linee guida: secondo il National Institutes of Health, i farmaci anti-obesità sono indicati come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI ≥ 30 oppure in soggetti con BMI ≥ 27 con altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità. Tanto i farmaci ad azione centrale, che agiscono riducendo l'assunzione di cibo, quanto orlistat, che riduce l'assorbimento intestinale dei lipidi, dovrebbero essere utilizzati quando gli altri presidi non farmacologici si siano dimostrati insufficienti, come nel caso di un inadeguato calo ponderale iniziale o, una volta raggiunto il peso appropriato,

quando questo non possa essere mantenuto con la sola dieta. I farmaci attualmente approvati per il trattamento a lungo termine dell'obesità (orlistat e sibutramina) sembrano migliorare i risultati dei programmi di sola modificazione dello stile di vita, sia nella fase di perdita di peso che nella fase di mantenimento, ma non bisogna dimenticare che il ruolo principale del trattamento farmacologico dell'obesità non è quello di incrementare la perdita di peso, bensì quello di consentire ad un maggior numero di soggetti il raggiungimento di un adeguato calo ponderale e di mantenerlo nel tempo.

Aspetti psicologici della terapia farmacologica dell'obesità

L'importanza della figura del medico nella

gestione della terapia dell'obesità. In un mondo dove qualsiasi argomento che in qualche modo sfiori il "pianeta obesità" viene amplificato, la figura del medico diventa ancora più centrale, in quanto riporta la "malattia obesità" là dove le compete: nell'ambito medico e con le certezze che questo può offrire. In questa luce il ruolo del medico nella terapia dell'obesità assume quindi il duplice compito di consulente scientifico e di guida deontologica.

Il rapporto con il paziente. Si dice spesso che la prima impressione è quella che conta. L'accoglienza del paziente, durante la prima visita, assume un ruolo fondamentale per potere ottenere la fiducia necessaria al proseguimento del rapporto. È importante fin dalla prima volta far percepire al paziente che vi è vera disponibilità nei suoi confronti. Per questo motivo devono essere evitati assolutamente atteggiamenti di sufficienza e/o di condanna verso la patologia di cui è portatore il paziente. Appare quindi indispensabile cercare fin dal primo incontro un solido legame con il paziente.

Selezione dei pazienti e flessibilità nell'utilizzo di diversi farmaci anti-obesità in momenti diversi nello stesso paziente.

Non è corretto somministrare un farmaco anti-obesità senza avere valutato il paziente nel suo complesso (medico, stato di benessere psicofisico). Il paziente può attraversare, durante il percorso del calo del peso corporeo o del mantenimento dello stesso, fasi esistenziali particolari che necessitano di approcci farmacologici diversi. Lo stesso farmaco che in una fase aveva fornito ottimi risultati può non essere utile, o addirittura essere controindicato, in altri momenti e va quindi utilizzato un approccio farmacologico differente. Ad esempio, in corso di situazioni che determinano una deflessione del tono dell'umore, l'uso di un farmaco come la fluoxetina può essere più indicato di un farmaco anti-obesità. In queste condizioni, ad esempio, la somministrazione di un farmaco come la sibutramina può determinare più facilmente ansia, insonnia o palpitazioni, mentre nella stessa persona, in condizioni di stabilità emotiva, il farmaco avrà con ogni probabilità efficacia

terapeutica e scarsi effetti collaterali. Quando il momento difficile sarà passato si potrà nuovamente riutilizzare il farmaco che in passato aveva fornito buoni risultati.

Quando la terapia non è efficace. Secondo l'Agenzia Europea del Farmaco bisogna considerare non responder quei pazienti che dopo i primi tre mesi di trattamento non abbiano ottenuto un calo ponderale pari o superiore al 5% del peso corporeo iniziale. Per tali pazienti si suggerisce di non insistere nella somministrazione di quel farmaco. L'obiettivo clinico è una riduzione di peso, ad un anno, di almeno il 10%, ma anche cali ponderali compresi tra il 5% ed il 10% permettono significativi risultati per quanto riguarda le morbilità correlate all'obesità.

Fattori prognostici dell'efficacia della terapia farmacologica. La maggior parte degli studi ha dimostrato che la perdita di peso iniziale è predittiva della risposta a lungo termine al farmaco. Se il calo ponderale è < 2 Kg nel primo mese, ad esempio, è probabile che il paziente non tragga beneficio dalla terapia. In questo caso è consigliabile sospendere la terapia farmacologica in atto ed eventualmente prendere in considerazione l'uso di un altro medicamento.

Quando iniziare il trattamento farmacologico? Secondo le linee guida non bisognerebbe impiegare un farmaco anti-obesità se il paziente non ha già effettuato almeno un tentativo di calo ponderale solo con dieta associata ad esercizio fisico e modificazioni dello stile di vita. In pazienti che già si sono sottoposti a seri programmi di calo ponderale o che stanno recuperando peso è invece opportuno valutare da caso a caso: se ad esempio il paziente non è riuscito con terapia medica non farmacologica ad ottenere un calo ponderale soddisfacente, forse è opportuno iniziare subito il programma con un ausilio farmacologico. Vi sono invece pazienti che possono necessitare di una terapia farmacologica in un tempo successivo quando sono insorte difficoltà nel perdere peso con programmi convenzionali.

Quale farmaco e in quale paziente. Per la scelta del farmaco più adatto vanno effettuate alcune considerazioni particolari durante la

visita, che tengano conto del paziente nel suo “intero”, quindi sia le sue condizioni cliniche generali che la sua vita di relazione nel tessuto familiare e sociale. Saranno quindi da prendere in considerazione:

- tipo e grado di obesità;
- presenza di comorbidità;
- attuali motivazioni per il calo ponderale

(urgenze mediche o solo semplicemente calo ponderale in assenza di comorbidità);

- tipo di lavoro;
- storia di abuso di bevande alcoliche;
- pazienti contrari in linea di principio all'uso di farmaci ad azione centrale.

Nella tabella 1 sono indicati alcuni aspetti da considerare per l'uso di sibutramina od orlistat.

TABELLA 1: SCELTA DEL FARMACO	
Sibutramina	Orlistat
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con scarso controllo dell'assunzione di cibo • Assenza anamnestica ed attuale di malattie psichiatriche e cardiovascolari • Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2 e/o dislipidemia non responsivi alla sola dieta e alle modifiche degli stili di vita • Adatta a qualsiasi stile alimentare • Pazienti che durante il giorno stuzzicano • Necessità di calo ponderale non in tempi lunghi 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con malattie cardiovascolari attuali o pregresse • Pazienti con malattie psichiatriche • Pazienti con grave obesità (in questo caso la modifica dello stile alimentare in prima istanza è fondamentale) • Pazienti a rischio per l'uso di farmaci ad azione centrale • Pazienti contrari all'uso di farmaci ad azione centrale

Nella tabella 2 è invece schematizzata una guida alla scelta della posologia di sibutramina

in considerazioni delle caratteristiche cliniche e della storia del paziente.

TABELLA 2: SCELTA DELLA POSOLOGIA DI SIBUTRAMINA	
10 mg/die	15 mg/die
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti che non hanno mai assunto farmaci ad azione centrale, con BMI < 35 • Obbligatorio come primo approccio nei pazienti ipertesi con BMI ≥ 27 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti senza beneficio dall'uso di sibutramina 10 mg/die • Pazienti con BMI > 35 con precedenti terapie per il calo ponderale con farmaci ad azione centrale

Terapia intermittente. Nei pochi studi condotti con farmaci ad azione centrale (sibutramina e fentermina) secondo criteri accettati dall'FDA la terapia ciclica ha fornito risultati sostanzialmente sovrapponibili a quella continuativa.

Mantenimento del peso e supporto farmacologico. Il mantenimento dei risultati ottenuti dopo riduzione del peso corporeo rappresenta uno degli aspetti più controversi e

deludenti del trattamento del soggetto obeso, a causa dell'elevatissima frequenza di recidive a cui va incontro il paziente, indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico utilizzato (dietologico, comportamentale, farmacologico o chirurgico). Diversi trial hanno dimostrato che l'aggiunta della terapia farmacologica (sibutramina od orlistat) induce un rallentamento consistente nel recupero di peso e, per quanto riguarda orlistat, anche la riduzione della com-

parsa di diabete mellito. In soggetti selezionati, si può inoltre ipotizzare il concetto di “ciclo terapeutico”: quando compaiono situazioni o circostanze negative che comportino un recupero di peso, può essere presa in considerazione l'eventualità di nuovi cicli di terapia farmacologica per aiutare il paziente a gestire il momento difficile.

Bibliografia essenziale

1. James WP, Astrup A, Finer N, et al for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000, 356: 2119–25.
2. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998, 352: 167-72.
3. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286: 1331-9.
4. George A Bray and Frank Greenway. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007, 59: 151-84.
5. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity. *NEJM* 2005, 335, 2111-20.

Aula Gialla 2

Frontiere della terapia con GH in età evolutiva

(con Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica & Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza)

Il bambino nato piccolo per l'età gestazionale (SGA): trattamento con ormone della crescita

Gabriella Pozzobon

Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'acronimo SGA (small for gestational age) definisce attualmente i nati piccoli per l'età gestazionale, o dismaturi, come neonati che presentano alla nascita peso e/o lunghezza inferiori alle -2 SDS o inferiori al 3° centile per la popolazione di riferimento; tale popolazione viene identificata in base al sesso, alla settimana gestazionale e all'etnia del neonato.

Ad oggi si stima che in Italia il 3-5% della popolazione pediatrica sia nata SGA.

Dalla fine degli anni '80 sono stati effettuati numerosi studi sui soggetti nati SGA, sia per l'aspetto auxologico che per l'aspetto metabolico, poiché si era evidenziato una relazione tra

basso peso alla nascita ed iposomia e comparsa in età adulta di alterazioni del metabolismo glucidico (insulino-resistenza, intolleranza glucidica, diabete mellito non insulino-dipendente), obesità e patologie cardiovascolari (infarto, ipertensione arteriosa, patologie coronariche, aterosclerosi).

L'accrescimento post-natale dei bambini SGA è caratterizzato nell'80-85% da una crescita di recupero (catch-up growth) graduale che avviene generalmente entro i 2-4 anni. Nel restante 10-15% dei casi, tale crescita di recupero non si verifica, evolvendo verso un quadro di iposomia.

Nonostante non fosse ancora chiara l'etiologia della bassa statura nei soggetti SGA, negli anni '70 si è iniziato l'approccio terapeutico con l'ormone della crescita biosintetico, fino a giungere nel luglio 2001 da parte della Food and Drugs Administration degli Stati Uniti all'approvazione dell'impiego dell'ormone della crescita umano ricombinante come terapia per la bassa statura in bambini nati piccoli per l'età gestazionale che non hanno presentato il catch-up growth.

Secondo le ultime linee guida della CEE (EMEA 2003), è stato approvato il trattamento con GH nei bambini SGA che presentano le seguenti caratteristiche:

- peso e/o lunghezza alla nascita ≤ -2 SDS;
- altezza all'inizio del trattamento ≤ -2.5 SDS;
- velocità di crescita durante l'ultimo anno $< 50^{\circ}$ percentile (assenza di crescita di recupero);
- età di inizio trattamento > 4 anni;
- dose consigliata: 0.035 mg/kg/die.

Attualmente il trattamento con GH negli SGA è stato approvato anche in Italia, ma non è al momento rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (fascia C).

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per valutare il razionale della terapia con l'ormone somatotropo secondo i seguenti parametri:

- efficacia
 - dose/durata
 - modalità di somministrazione
 - età di trattamento
 - sicurezza
 - fattori predittivi della crescita e della risposta al trattamento.
1. Studi a medio-breve termine dimostrano l'efficacia del trattamento con GH nei soggetti SGA. In particolare si è evidenziato un raddoppio della velocità di crescita nel primo anno con mantenimento nei due anni successivi. Questo ed altri studi hanno evidenziato come un dosaggio di GH elevato determini un rapido incremento dell'altezza in SDS, consentendo un recupero staturale tale da permettere il raggiungimen-

to del target genetico familiare già entro il primo anno di trattamento. Inoltre in altri studi condotti tra soggetti trattati a dose elevata (0.067 mg/kg/die) e a dose standard (0.033 mg/kg/die), oltre al catch-up growth precoce, è stato riscontrato un guadagno accrescitivo migliore e più rapido nel primo gruppo.

2. Diversi studi confermano che, oltre alla dose e al metodo di somministrazione del GH, un parametro fondamentale è la durata del trattamento. La terapia deve essere iniziata il prima possibile e proseguita fino alla pubertà per consentire un mantenimento del guadagno staturale.
3. Il metodo di somministrazione della terapia con GH (*continuo o discontinuo*) è fonte di recenti discussioni. Uno dei principali motivi per cui vi è questo interesse è sicuramente la possibilità di poter trattare questa categoria di soggetti per periodi più brevi riducendo effetti collaterali, numero di iniezioni, costi della terapia. I risultati non sono ancora unanimi, tuttavia dai dati preliminari emerge come l'alta dose anche per periodi brevi è quella che garantisce un miglior catch-up, anche se sarebbe opportuno riservarla ai soggetti che iniziano la terapia più tardivamente consentendo così un più rapido recupero staturale, da mantenere poi con un trattamento continuo a basse dosi.
4. L'età di inizio del trattamento con GH e la durata di questo sono considerati entrambi dei buoni predittori dell'efficacia della terapia sia a breve che a lungo termine. L'età migliore per iniziare la terapia è molto dibattuta, tuttavia si reputa che il periodo migliore risulti quando si verifica l'assenza del catch-up growth spontaneo ovvero attorno ai 2-4 anni di vita. In particolare, secondo un recente studio sembrerebbe che i soggetti con età < 4 anni trattati per 24 mesi presentino un migliore guadagno staturale rispetto a coloro in cui il trattamento è iniziato in età maggiore. Questi dati potrebbero suggerire che, soprattutto negli SGA con deficit staturale severo (< -3 SDS), sarebbe importante un inizio precoce della terapia

per aumentare il guadagno staturale e recuperare il catch-up growth.

5. Trials clinici e studi a medio-lungo termine hanno dimostrato che la terapia con GH è molto ben tollerata nei soggetti SGA, tuttavia restano ancora aperti molti aspetti che dovranno essere rivalutati nel tempo con studi retrospettivi e a lungo termine. In particolare restano sospesi due grossi capitoli sulla sicurezza del GH:
 - gli effetti del GH sul metabolismo glicolipidico in una popolazione a rischio per sindrome metabolica;
 - il potenziale rischio oncogeno del trattamento ad alte dosi.
6. Circa il 52% della variabilità della risposta accrescitiva, in corso di terapia con GH nel primo anno di trattamento è dovuta:
 - alla dose
 - all'età di inizio della terapia
 - al target genetico familiare.

In particolare, la dose viene considerata il principale fattore predittivo (35% della variabilità), la crescita che si verifica nel primo anno di trattamento con GH risulta predire l'accrescimento nell'anno successivo al primo, mentre non è unanime la relazione con la statura definitiva.

Nonostante i molteplici studi condotti sui bambini nati SGA, risultano ancora irrisolti numerosi interrogativi, sia sull'utilità che sugli effetti della terapia con ormone della crescita, sia a breve che a lungo termine in una popolazione a potenziale rischio di sindrome metabolica.

È pertanto necessario che i bambini SGA trattati con GH siano sottoposti ad un corretto e attento follow-up da parte di specialisti esperti, soprattutto se trattati con alte dosi.

Bibliografia essenziale

1. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008, 22: 525-37.
2. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, et al European Norditropin SGA Study Group. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009, 71: 52-9.
3. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:477-83.
4. Jung H, Land C, Nicolay C, et al. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 149-56.
5. Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008, 21: 423-31.
6. Rapaport R, Saenger P, Wajnrajch MP, Pfizer SGA Collaborative Study Group. Predictors of first-year growth response to a fixed-dose growth hormone treatment in children born small for gestational age: results of an open-label, multicenter trial in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008, 21: 411-22.

Transizione

Piernicola Garofalo, Daniela Gucciardino

UOC Endocrinologia – AOR “Villa Sofia-Cervello” – Palermo

La Società Americana di Medicina dell'adolescente ha definito la transizione come “un passaggio, programmato e finalizzato, di adolescenti

e giovani adulti affetti da problemi fisici e medici di natura cronica da un sistema di cure centrato sul bambino ad uno orientato sull'adulto” (1).

L'età compresa fra i 13-15 anni ed i 20-22 anni costituisce un'età di passaggio molto complessa sul piano assistenziale. Tale complessità non coinvolge soltanto alcune aree di interesse specialistico, anzi ha la prerogativa di coinvolgere tutte le figure assistenziali dell'universo sanitario.

Notevoli sono le problematiche che accompagnano il difficile passaggio dalla condizione di "bambino" a quella di "adulto". Alle intrinseche difficoltà proprie dell'età adolescenziale, caratterizzata da profonde modificazioni non solo cliniche, ma anche culturali e sociali, si aggiungono quelle proprie della patologia cronica. La particolare vulnerabilità, tipica dell'età adolescenziale, potrà risultare accentuata nei pazienti con patologia cronica, nei quali la malattia può aver interferito con il processo di maturazione, crescita e sviluppo cognitivo fin dalla prima infanzia.

A rendere ancora più complesso tale periodo di transizione, si aggiunge una generale impreparazione del mondo socio-sanitario, incapace di assicurare una gestione integrata e mirata alle esigenze di un adolescente affetto da patologia cronica. La condizione dell'adolescente con patologia cronica e i problemi sanitari connessi a tale condizione coinvolgono comportamenti singoli e decisioni pubbliche, valori umani e competenze professionali, urgenze immediate e necessità di programmazione.

L'interesse per la fase di "transizione" e la necessità di approfondire tutti gli aspetti ad essa correlati, nascono fondamentalmente da tre ordini di fattori.

1. I progressi della medicina hanno nettamente migliorato la prognosi di molte patologie, determinando un aumento della sopravvivenza di un gran numero di bambini affetti da malattie croniche.
2. Il numero molto elevato di adolescenti con patologia cronica impone una rivalutazione del concetto di "cura". La cura dell'adolescente affetto da patologia cronica non può avere come esito soltanto la guarigione. Dalla maggioranza delle malattie croniche non si guarisce completamente: si può superare una fase, uscire da un episodio, compensare una situazione alterata, rendere la malattia compatibile con un determinato livello di

richiesta funzionale. Pertanto, il concetto di cura va visto estensivamente, includendo gli interventi che permettano una migliore convivenza con la malattia cronica. Alla diagnosi della malattia deve allora accompagnarsi una valutazione delle funzioni del paziente e delle sue potenzialità. L'obiettivo della terapia può essere non quello della guarigione, quando non realistico, ma quello dell'ottenimento della migliore possibile funzione residua e del mantenimento di un'accettabile qualità di vita. Gli operatori sanitari tendono troppe volte a curare solo il guaribile, a ridurre il "prendersi cura" al "curare", con conseguenti problemi di medicalizzazione della vita.

3. In atto nel nostro paese la transizione è largamente frammentaria e pertanto mantiene i caratteri della volontarietà spontaneistica di cui si fanno carico fra mille difficoltà gli operatori sanitari di singole ed illuminate realtà locali. Manca una cultura specifica allargata agli amministratori, mancano i luoghi stessi della transizione; in questo panorama globale il più delle volte la transizione diventa una realtà largamente disattesa se non addirittura omessa.

Dalle considerazioni suddette diventa indispensabile modificare i temi propri dell'assistenza. La patologia cronica è destinata a diventare la nuova frontiera della medicina negli anni presenti, e ad aumentare negli anni futuri: l'adolescente con malattia cronica impone all'universo medico la presa di coscienza che non è la malattia che deve essere curata, ma occorre la presa in carico globale di una persona in crescita, crescita che dovrà avvenire con tempi, modalità e progettualità "normali", pur in presenza di una condizione di disabilità cronica malattia-dipendente.

Il medico che cura la persona affetta da patologia cronica deve lavorare con tutta l'équipe assistenziale per il vantaggio psicofisico del paziente e per una corretta ed etica gestione delle risorse disponibili. Per raggiungere questo obiettivo è necessario rivedere le modalità formative del medico e degli altri professionisti che andranno a costituire l'équipe "curante", ma soprattutto è

necessaria l'attivazione della formazione permanente, che, se attuata sistematicamente e in forma multidisciplinare, consente un'adeguata integrazione fra gli operatori sanitari, garantendo in questo modo continuità assistenziale agli adolescenti affetti da patologia cronica, e dando così sicurezza alla persona stessa ed alla sua famiglia. L'équipe curante deve essere, per quanto possibile, sempre la medesima, garantendo continuità delle cure da parte dei medesimi operatori. Anche l'adolescente sano tende spesso a sfuggire ai controlli sanitari e se affetto da malattia cronica può temere di lasciare una struttura familiare, un centro magari frequentato dalla nascita per una struttura sconosciuta in cui può non avere un referente fisso; il giovane paziente può dubitare che i suoi bisogni globali vengano compresi. Diventa allora indispensabile che tutti gli "attori" che hanno un ruolo nella fase di transizione collaborino in modo integrato, nella gestione dell'adolescente affetto da patologia cronica. Occorre garantire una continuità terapeutica fra ospedali e territorio, garantire un'assistenza continuativa ed integrata tra pediatra e medico di famiglia, nella logica di un circuito assistenziale e riabilitativo che accompagna e sostiene la persona nel suo spazio di vita. Occorre inoltre rispon-

dere ai bisogni formativi nei servizi, affinché essi siano capaci, nel fornire assistenza sanitaria, anche di accogliere la persona nella sua globalità, garantendo il completo soddisfacimento di quel concetto di "care" globale, che viene oggi considerato indispensabile per un'assistenza di elevata qualità.

Bibliografia essenziale

1. Blum RW. Transition from child-centered to adult health care: systems for adolescents with chronic conditions. *J Adolesc Health* 1993, 14: 570-6.
2. Reiss J, et al. Health care transition: destination unknown. *Pediatrics* 2002, 110: 1307-14.
3. Dommergues JP, et al. Transition from paediatric to adult care in severe chronic diseases in children. *Arch Pediatr* 2003, 10: 295-9.
4. Kripalani S, et al. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians. *JAMA* 2007, 297: 831-41.
5. Bertelloni S, et al. Novità in medicina dell'adolescenza. *Prospettive in pediatria* 2008, 38:152.

Oncologia: utilizzo in pazienti pediatrici portatori di neoplasie cerebrali

Federica Pallotti, Maura Massimino*, Veronica Biassoni*, Francesca Favini*, Emilio Bombardieri, Ettore Seregni

*Struttura di Medicina Nucleare ed Endocrinologia, *Struttura di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS, Istituto Tumori, Milano*

Le neoplasie del sistema nervoso centrale rappresentano il tumore solido più frequente nell'infanzia, pari a circa un quarto di tutti i tumori in età pediatrica. L'incidenza è di 2.4 nuovi casi per 100.000 per anno, che corrisponde in Italia a più di 350 nuovi casi ogni anno. Costituiscono, nel loro complesso, un gruppo di neoplasie per le quali il giudizio prognostico ha subito negli ultimi anni un significativo e co-

stante miglioramento. I progressi più rilevanti sono stati realizzati sia nella diagnostica neuro-radiologica, che consente oggi una diagnosi più precoce e precisa, sia nelle tecniche di neurochirurgia che permettono un'exeresi più ampia associata ad un minor rischio operatorio. Il ricorso alla chirurgia, completato dall'utilizzo di terapie complementari quali la radioterapia e la chemioterapia, consente di raggiungere la gua-

rigione in un'elevata percentuale di pazienti. Tuttavia, la guarigione è spesso a prezzo di gravi sequele sull'accrescimento, sul sistema neuro-endocrino e sullo sviluppo neuro-cognitivo.

In particolare, le complicanze a carico del sistema endocrino sono estremamente frequenti e possono assumere in talune circostanze aspetti di notevole rilevanza clinica. Quadri di diabete insipido, panipopituitarismo (con deficit della funzione surrenalica, tiroidea, gonadica), pubertà precoce, sono di frequente osservazione in questo gruppo di piccoli pazienti. Tra le alterazioni endocrine, un'attenzione particolare deve essere indirizzata nello studio dei deficit di produzione e secrezione dell'ormone della crescita (GH). Questi si rinvencono con particolare frequenza nei pazienti portatori di neoplasie della linea mediana (tumori germinali, ipotalamo-chiasmatici, tumori della pineale), possono essere precoci o tardivi, ma soprattutto riconoscono nella radioterapia un elemento eziopatogenetico fondamentale. È stato dimostrato, infatti, che il deficit di GH si instaura nella pressoché totalità dei pazienti in seguito a irradiazione cerebrale comportante dosi > 30 Gy, mentre si evidenzia, dopo 5 anni dal trattamento, in oltre i due terzi dei pazienti anche per dosi inferiori. Un deficit conclamato di GH in questi pazienti, oltre a determinare un ovvio e prevedibile arresto dell'accrescimento staturale, coinvolge negativamente anche altri sistemi ed apparati. A questo proposito è ormai accertato che il deficit di GH può determinare alterazioni della mineralizzazione scheletrica, della funzione contrattile (a livello cardiaco, vasale e muscolare), del profilo lipidico, della distribuzione della massa grassa e delle funzioni neuro-cognitive e psicologiche. Appare, pertanto, indispensabile riconoscere tempestivamente il deficit di GH e considerare in questi pazienti l'adozione della terapia sostitutiva con ormone somatotropo umano ricombinante.

Nel nostro Centro la decisione di sottoporre i pazienti alla valutazione del deficit di GH viene adottata collegialmente, attraverso una valutazione congiunta che prevede l'intervento del Pediatra Oncologo, dell'Endocrinologo e, dove opportuno, anche dello Psicologo Cli-

nico. Nella decisione vengono considerati, infatti, sia elementi legati alla malattia oncologica (fattori prognostici, terapie eseguite, risposta ai trattamenti) che elementi auxologici ed endocrinologici (crescita insufficiente, deficit ipofisari associati, maturazione scheletrica, dati laboratoristici come, ad esempio, valori di IGF1), ed eventualmente psicosociali (compliance alla terapia con GH). Dopo almeno 1 anno di stazionarietà del quadro patologico (remissione completa o parziale), i pazienti vengono sottoposti a test di stimolo con arginina (0.5 g/kg in 100 mL S.F. e.v. in 30') e con clonidina (0.15 mg/m² p.o.), entrambi con eventuale "priming" nei soggetti peri-puberli con deficit gonadico (testosterone enantato 125 mg i.m. 4 gg. prima del test nel maschio ed etinilestradiolo 100 mg/die p.o. per 3 gg. prima del test nella femmina). I pazienti in cui viene documentato il deficit di produzione di GH vengono sottoposti, prima di iniziare la terapia sostitutiva, a rivalutazione oncologica con RM cerebrale, valutazione cardiologica, neuro-cognitiva, dello stato minerale osseo e del profilo glicemico e lipidico.

Nella nostra esperienza, che si basa sulla somministrazione di GH in più di un centinaio di piccoli pazienti portatori di neoplasie cerebrali, abbiamo osservato che la terapia sostitutiva è in grado di indurre un recupero di crescita nella grande maggioranza dei casi. I casi di insuccesso sono limitati a pazienti con pubertà precoce e sottoposti ad estese irradiazioni ai corpi vertebrali. Ulteriori elementi di frequente riscontro sono recupero della massa minerale ossea e miglioramento del quadro neuro-cognitivo.

Per quanto concerne la sicurezza del trattamento, cioè il rischio di recidiva o di ripresa della malattia neoplastica, i dati in nostro possesso, come pure quelli reperibili in letteratura, sono rassicuranti. Infatti, nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva con GH abbiamo riscontrato frequenze di recidiva inferiori rispetto a quelli riscontrabili nella popolazione di pazienti non trattati (questo è in parte legato anche ai criteri di selezione adottati per la somministrazione del GH). In taluni pazienti sono state osservate alterazioni del metabolismo glicolipidico con

insulino-resistenza, aumento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL fino a quadri di sindrome metabolica. È al momento difficile imputare tali alterazioni alla terapia con GH, in quanto questi quadri stanno diventando di sempre più frequente riscontro anche nei piccoli pa-

zienti oncologici non sottoposti a terapia sostitutiva con ormone della crescita. Quest'ultimo aspetto è di estremo interesse e le interpretazioni eziopatogenetiche come pure gli atteggiamenti più appropriati da adottare al riguardo sono oggi oggetto di studi approfonditi.

Caso clinico

Francesco Ianni

UO Endocrinologia - AO "V Cervello" - Palermo

Paziente di 10 anni affetta da ipotiroidismo primario acquisito, in trattamento ormonale sostitutivo con L-tiroxina (50 mcg/die).

Storia clinica: nel 1990, all'età di 2 anni, diagnosi di neuroblastoma paravertebrale dx, stadio 3, non resecabile per infiltrazione in sede lombare con iniziale compressione spinale. Chemioterapia (CDDP/VP-16 alternata a CTX/ADR, per un totale di 10 cicli) e radioterapia locale all'emiaddome dx per un totale di 16 Gy. All'età di 3 anni asportazione parziale della componente extraspeciale della neoplasia e successiva terapia radiometabolica con ^{131}I -MIBG per un totale di 184 mCi.

Vengono evidenziati i seguenti problemi clinici:

- statura e prognosi staturale finale;
- sviluppo sessuale e prognosi puberale;
- valutazione morfo-funzionale del sistema endocrino (tiroide, ovaio, ipofisi, surreni).

Dati clinici e laboratoristico-strumentali all'età cronologica di 10 anni: altezza 124.5 cm (3°C) con target genetico di 165 cm (68°C), peso 25.5 Kg, BMI 16.5 Kg/m² (49°C), sc 0.94 m², stadio puberale B₁-PH₁, età ossea 9.8/12 anni; test alla clonidina: picco di GH a 90' 4.9 ng/ml; IGF1 292 ng/ml (35°C per età e sesso), PRL 11.8 ng/ml, TSH 0.3 mcU/ml, FT4 14.4, TPOAb 177 U/ml, FSH basale 74 mU/ml con picco dopo GnRH di 138 mU/ml, LH basale 10 mU/ml con picco dopo GnRH di 57.5 mU/ml, normalità della funzione surrenalica; etg del collo che evidenzia tiroide normotopica, ipotrofica, diffusamente ipocogena, priva di lesioni focali intraghiandolari in

assenza di significative linfadenomegalie cervicali; etg pelvica che evidenzia morfovolumetria uterina di tipo pre-puberale, ovaie ipotrofiche prive di follicoli in fase maturativa.

Follow-up all'età cronologica di 11 anni: velocità di crescita annua di 2.5 cm (-2.4 SD/0.8°C), stadio puberale B₁-PH₁; test al glucagone: picco di GH a 120' 2.4 ng/ml; IGF1 140 ng/ml (10°C per età e sesso); inizia trattamento con rhGH (6 mg/settimana frazionati in sei somministrazioni), continua L-tiroxina (75 mcg/die).

All'età cronologica di 12 anni: velocità di crescita annua di 7.5 cm; IGF1 371 ng/ml (42°C per età e sesso); continua trattamento con rhGH e L-tiroxina.

All'età cronologica di 13 anni: velocità di crescita annua di 4.3 cm, stadio puberale B₂-PH₂-I₁; E₂ 31 pg/ml, FSH 87 mU/ml (12°C); età ossea 12.6/12 anni; inizia trattamento con EE (5 mcg/die).

All'età cronologica di 14 anni: velocità di crescita annua di 8.6 cm, stadio puberale B₄-PH₃-I₃; etg pelvica che evidenzia utero delle dimensioni di 4.5x2.9x2.5 cm, endometrio lineare; aggiunge diidrogesterone 5 mg/die per 10 giorni al mese; EE 10 mcg per 21 giorni. Il mese successivo menarca.

All'età cronologica di 15 anni: velocità di crescita annua di 5.6 cm, stadio puberale B₄-PH₄-I₃, eumenorrea; età ossea 15.1/12 anni; sospende rhGH ed EE, inizia Estradiolo in gel (1 mg/die per 21 giorni al mese), continua diidrogesterone 5 mg/die per 10 giorni al mese.

All'età cronologica di 16 anni: statura fina-

le 152.3 cm (5°c), sviluppo sessuale regolare; aBMD (L2-L4) 1096 g/cm², Z score -0.8 SD.

Vengono evidenziati i seguenti problemi clinici:

- fertilità;
- mineralizzazione ossea;
- aspetti psico-sociali.

Bibliografia essenziale

1. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, et al. Factors That Affect Final Height and Change in Height Standard Deviation Scores in Survivors of Childhood Cancer Treated with Growth Hormone: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 4422-7.
2. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004, 11: 589-602.
3. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: A National Cancer Institute-Supported Resource for Outcome and Intervention Research. *J Clin Oncol* 2009, 27: 2308-18.
4. Brada FM, Zabulienė L, Karavitaki N, Wass JAH. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009, 16: 733-72.

Raccomandazioni finali

Piernicola Garfalo, Daniela Gucciardino

UOC Endocrinologia – AOR “Villa Sofia-Cervello” – Palermo

Lettura Plenaria – Aule Rosse

15.00 - 16.00

Vitamin D: current knowledge and future perspectives**Roger Bouillon***Clinic of Laboratory for Experimental Medicine and Endocrinology - Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium*

Ligand-activated Vitamin D receptor regulates about 3% the mouse/human genome and has a wide variety of physiologic actions. It regulates calcium and bone homeostasis by increasing transepithelial calcium transport (intestine, kidney) and regulates the functions of bone and parathyroid cells. VDR-1,25(OH)₂D₃ also has major effects on many other target tissues as demonstrated in VDR KO mice and men.

VDR-1,25(OH)₂D has dual actions on bone as it can stimulate osteoblast function as well as osteoclastogenesis. Severe vitamin D deficiency or resistance causes rickets or osteomalacia and has been largely eliminated in the Western world by vitamin D supplementation early in life. Mild vitamin D deficiency is however an increasingly recognized worldwide problem and at least 1 bn humans live with untreated mild vitamin D deficiency (< 20 ng/ml or 50 nmol/liter). The consequences for bone health during early life, puberty, pregnancy or during old age are only partially understood. The optimal dose of vitamin D for the prevention of osteoporosis and fractures is disputed but 800 IU/d of vitamin D or the equivalent intermittent weekly or monthly dose is able to increase 25OHD levels above 20 ng/ml in most otherwise healthy subjects. Some data suggest that even higher serum levels (> 32 ng/ml) further improve the fracture risks and maybe other health aspects (see below). Additional calcium intake is both needed and safe as most people do not reach optimal calcium intake from their

regular diet. Combined treatment of vitamin D (800 IU/d) and calcium (1 g/d) in old age is safe and capable of decreasing the risk for hip and other minimal trauma fractures (RR ≈ 0.8) and is therefore a baseline treatment strategy in need of more widespread implementation. Additional more powerful anti-osteoporosis drugs (able to reduce fracture risk by > 50%) of course should be added in patients who meet specific (absolute) risk criteria.

Based on detailed analysis of the phenotype of mice and men with VDR or other mutations affecting the vitamin D endocrine system and also based on molecular and cell biology studies it is now clear that vitamin D is also important for the skin (total alopecia by VDR mutations), the immune system (impaired macrophage defence system), renal or cardiovascular system (high renin hypertension in VDR- or CYP27B1-deficient animals). Moreover the vitamin D hormone has major effects on the cell cycle and cell proliferation.

Mild vitamin D deficiency is a risk factor for all major cancers in many but not all cross-sectional large epidemiological studies and vitamin D deficiency especially when occurring early in life is associated with an increased risk for major auto-immune diseases (eg. type 1 diabetes, multiple sclerosis). To prove the causal link and, if so, the vitamin D status needed for a protective effect against cancer, auto-immune diseases, and optimal (bone) health, large scale prospective studies are urgently needed.

Simposi

16.00 - 18.00

Aule Rosse

Acromegalia: open issues

(con European Society of Endocrinology)

Epidemiologia e familiarità Epidemiology and genetics

Albert Beckers

Departments of Endocrinology, University of Liège - Liège, Belgium

Pituitary adenomas are an important and frequently occurring form of intracranial tumour, comprising up to 10-15% of intracranial tumours at surgery and 6 – 23% of intracranial tumours at autopsy. They comprise 20% of all primary brain and central nervous system tumours and are the second most common type overall by histology in young adults (20-34 years) according to the Central Brain Tumour Registry of the United States.

In 2006 we performed the first cross-sectional study of clinically relevant pituitary adenomas within the 3 separate geographical areas in the Liège Province of Belgium. This study had a total population of 71 972 and used an intensive case-finding approach involving all the general practitioners and relevant specialists (endocrinologists, gynecologists, neurosurgeons, ...) working in the areas studied. The areas studied were chosen to avoid local clustering around referral centres. We found the mean prevalence across the 3 studies was 94 cases/100 000 or 1/1064. The most frequent tumours were prolactinomas with 66.2% of cases, 14.7% of patients had non-secreting tumours, 13.2% had somatotropinomas and 5.9% had Cushing's disease. The reported prevalence was 3-5 times higher than the previously reported population studies and 6-11 times higher than

in the cancer registry data-bases. We recently completed an international, multicentre intensive case finding study to measure the prevalence of clinically relevant pituitary disease in Europe, South America and other sites with a total population with more than 862 000. The preliminary data suggest that clinically relevant pituitary adenomas occur in 1/1388 which is similar to the data from the Liege province. The mean prevalence of acromegaly was approximately 1/11000. Using very different biochemical screening approach, a recent study showed an even higher prevalence of acromegaly in primary-care patients. The authors performed insulin-like growth factor measurements in patients who underwent primary care and found 7 out of the 6773 patients with biochemical acromegaly. Thus, the authors estimated the prevalence of acromegaly as approximately 1/1000. In the German study however, acromegaly was diagnosed in a specified population by biochemical assessment of all subjects and not by clinical signs. The newly reported prevalence of acromegaly is likely to alter the perception of the disease being very rare.

Apart from familial acromegaly, few studies and non-systematic in nature, had been published on other types of familial pituitary tumours unrelated to MEN1 or Carney complex.

Analysing the records from our own centre beginning in 1999, we noted 27 patients approximately (1 to 2% of our total pituitary tumour population) that presented with only pituitary adenomas in a family setting but without MEN1 or Carney Complex. We termed this clinical condition FIPA. In FIPA kindred, tumours of the same type could present in all affected members or alternatively different family members could have different tumours. We classified this as homogenous or heterogenous presentations, respectively. Between 2000 and 2005, we identified a total of 64 FIPA families (138 patients) among 22 referral centres. The systematic clinical characterization of FIPA in terms of patient profiles, family presentation, demographics, hormonal and radiological results have been reported. Frequencies of various different tumour types including FIPA, are as follow:

- prolactinoma 41%
- somatotropinoma 30%
- non-secreting tumor 13%
- somatolactotropinomas 7%
- gonadotropinoma 4%
- Cushing's disease 4%
- thyrotropinoma 1%.

Apart from FIPA patients with homogenous acromegaly, 50% of the somatotropinomas occurring in the setting of FIPA are seen in combination with other tumours types. In 2006, Viriema et al reported the results of a comprehensive genetic study that identified mutations in the AIP gene on chromosome 11q13.3 as being associated with the familial presentation of somatotropinomas, somatolactotrope tumours, and prolactinomas. Three mutations were described in a large Finnish kindred and Italian family respectively and in sporadic pituitary tumour patients. LOH (Loss of Heterozygosity) at the AIP locus was seen in tumour samples which indicated that these tumours had lost the function of the normal allele in a second hit. We undertook a study of our cohort to examine the frequency of AIP

mutations in the FIPA settings. Among 73 FIPA families from 9 countries, 11 families (15% of the cohort) had germline mutations in AIP. 10 separate mutations were found. The patients with AIP mutations were significantly younger at diagnosis than those FIPA patients without AIP mutations. Tumours were also larger in the AIP mutation positive group compared with the remainder of the FIPA cohort. Despite the predominance of somatotropinomas and somatolactotrope tumours in the AIP mutation positive families only half of those with homogenous acromegaly had mutations. Furthermore, many kindreds with strong familiarity for pituitary tumours, 3 or 4 affected members were negative for AIP mutations. These data indicate that other genes may be involved in the causation of FIPA.

Recently, we identified 92 patients with pituitary adenomas and AIP mutation, there were 74 somatotropinomas, 11 prolactinomas, 6 non-secreting adenomas and one TSHoma. In the somatotropinoma group, the mean age at diagnosis was 24.6 years with first symptoms occurring at 21.3 years. Twenty one patients had gigantism. Somatotropinomas were large (mean diameter 23.6 mm) and only 6/94 (6.4%) of AIP-mutation associated tumours were micro-adenomas. Prolactinomas were macro-adenomas in 10 of 11 cases (mean diameter 32.8 mm), 7/11 occurred in males and the mean age at diagnosis was 21.4 years. Neurosurgery was performed in 61 somatotropinoma patients (12 had 2 surgeries, 2 had 3 surgeries): only 20 were cured with surgery alone. Radiotherapy was required in 25 somatotropinoma cases and 25/36 treated with somatostatin analogs treatment did not experience GH and IGF1 control. Addition of Pegvisomant led to control 1 of 3 cases treated.

It is concluded that AIP positive tumours were large, occurred in a young age, had frequent invasion and extension and there was evidence of poor success rates with surgery and medical therapy.

Dubbi diagnostici Diagnostic uncertainties

Christian J. Strasburger

Division of Clinical Endocrinology, Department of Medicine, Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

In both establishing the diagnosis of acromegaly and in therapeutic follow-up, the biochemical assessment of serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I) have a crucial role. When clinical features are suggestive of the diagnosis of acromegaly, IGF-I is a very suitable screening parameter, because in contrast to growth hormone its levels do not fluctuate dramatically during the day. Appropriate interpretation of IGF-I levels requires appropriate age-related reference ranges, which should be derived from at least one hundred healthy individuals per decade of life span. Pathophysiological conditions leading to diminished circulating IGF-I levels such as impaired hepatic function, uremia or poorly controlled diabetes mellitus have to be taken into consideration. Because GH levels fluctuate dramatically over a 24 hours time span and even in healthy individuals can reach concentrations up to 50 ng/ml, GH-measurement in single blood samples is not diagnostic. Lack of GH suppression after oral glucose load is considered the confirmatory test in acromegaly, however, normative data suitable to define how low GH should normally be suppressed in healthy individuals must be established for every single different GH assay.

Both in the initial diagnosis and in the follow-up of patients, discrepancies between seemingly normal GH levels below 1 ng/ml and clearly elevated IGF-I concentrations are observed and pose a diagnostic dilemma. If confirmed in independent blood samples, the elevated IGF-I levels reflect increased GH receptor signalling and indicate acromegaly disease activity requiring treatment. GH assays for clinical routine use are available approximately 20 years longer than IGF-I assays. For

this reason more epidemiological data relating mortality in patients with acromegaly to GH concentrations are available than for IGF-I concentrations, but increasing numbers of studies demonstrate that IGF-I concentrations have to be normalized to bring down the mortality of patients with acromegaly to the expected range for the given population.

Immunoassay measurement of growth hormone and IGF-I levels is far from being standardized. For IGF-I measurement it is necessary to define the methodology by which interference from high affinity IGF-binding proteins is eliminated. The approach of sample acidification to dissociate IGF/IGFBP complexes and the subsequent addition of sufficiently large amounts of IGF-II before neutralisation has proven to be the most reliable technical approach to this problem. For the most popular presently used IGF-I assay, normative data are available, however, the results measured by different production batches (new batches every 4 – 6 weeks) were shown to differ by as much as 25% rendering these IGF-I measurements rather uncertain to base therapeutic decisions upon them.

Growth hormone measurement requires standardization of the calibrator preparation and consensus has been achieved that recombinant 22 kDa GH preparations should be used and this has been found to reduce between assay variability significantly. The calibrators' serum matrix can be a substantial source of variability between GH assay results, as well as the choice of antibodies employed, because these determine by their epitope specificity which subset of growth hormone isoforms is detected and reported by the assay. Finally, concentrations of circulating growth hormone binding

protein (GHBP) have been found to interfere with the growth hormone measurement to different degrees in different commercially available GH assays. In patients treated with the GH antagonist Pegvisomant, ordinary GH assays cannot be used since they may show a positive or also negative bias resulting from Pegvisomant interference in the assay.

Ideally a growth hormone assay should be calibrated by recombinant hGH in human serum, should be free of interference from GHBP and from Pegvisomant and should be sufficiently sensitive to define normal nadir GH levels after oral glucose load. In conclusion, standardization of GH and IGF assay appears to be an urgent prerequisite for meaningfully defining diagnostic criteria and treatment targets in acromegaly.

References

1. Growth Hormone Research Society; Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference in the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3099-102.
2. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 89-95.
3. Paisley AN, Hayden K, Ellis A, et al. Pegvisomant interference in GH assays results in underestimation of GH levels. *Eur J Endocrinol* 2007, 156 :315-9.

Shrinkage tumorale e nuove prospettive terapeutiche

Renato Cozzi, Roberto Attanasio*

SC Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

**Pituitary Unit, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; Neuroendocrinologia, Ospedali Riuniti Bergamo; Università di Milano*

Gli analoghi della somatostatina (SA) hanno cambiato radicalmente l'approccio terapeutico nell'acromegalia: infatti, essi ottengono la normalizzazione dei parametri ormonali in oltre il 60% dei pazienti, sia che vengano impiegati come trattamento adiuvante (AT), dopo un intervento chirurgico inefficace o nell'attesa dell'effetto della radioterapia, che come terapia primaria (PT), intesa come prima terapia della malattia. Inoltre, alcuni studi hanno osservato che l'effetto del PT sui livelli di GH/IGF-I non è significativamente diverso dall'effetto dell'AT, in quanto PT ottiene valori normali di GH/IGF-I in percentuali non significativamente diverse da quelle ottenute da AT.

Negli ultimi anni sono apparse in letteratura osservazioni sempre più numerose sull'efficacia degli SA, specialmente quelli a lunga durata d'azione (depot), sulle dimensioni tumorali. Fin dall'inizio dell'impiego degli SA nella pratica cli-

nica era parso evidente che questi farmaci potessero ridurre le dimensioni del tumore. Tuttavia, i diversi studi mostravano risultati ampiamente differenti tra di loro, perché le valutazioni erano state compiute in casistiche miste, che comprendevano una minoranza di pazienti mai trattati e una maggioranza di pazienti post-chirurgici, nei quali il risultato degli SA sulle dimensioni tumorali poteva essere influenzato dalla fibrosi causata dall'intervento. Bevan (1) per primo dimostrò invece, in una meta-analisi accurata, che valutava l'efficacia del trattamento con SA sulle dimensioni tumorali in rapporto all'intervento chirurgico (cioè nei pazienti acromegalici non operati rispetto a quelli operati), che il PT con SA otteneva la riduzione volumetrica delle dimensioni tumorali in una percentuale altissima di pazienti, molto superiore a quella osservata durante il trattamento adiuvante.

In questi ultimi anni sono apparsi molti studi

che hanno valutato l'efficacia clinica dell'impiego di lanreotide autogel (ATG), nuova formulazione deposita a lunga durata d'azione, nell'acromegalia. In alcuni di questi sono stati osservati anche gli effetti del farmaco sulle dimensioni tumorali, evidenziando chiaramente che anche lanreotide ATG determina la riduzione tumorale in una percentuale rilevante di pazienti.

Il primo studio che ha valutato gli effetti del trattamento con lanreotide ATG è stato compiuto in una osservazione clinica multicentrica condotta sotto l'egida dell'AME e pubblicato recentemente su *Endocrine Practice* (2). Ventisette pazienti sono stati trattati per 12 mesi (19 come PT e 8 come AT). In 22 di questi era presente adenoma o un residuo adenomatoso dimostrabile con risonanza magnetica (RM). Il controllo RM è stato compiuto all'inizio e alla fine dello studio; in alcuni pazienti è stata compiuta un'osservazione intermedia. La valutazione semiquantitativa ha mostrato che il trattamento con lanreotide ATG ha ridotto le dimensioni dell'adenoma in 16 dei 22 pazienti valutati (73%). La riduzione del volume tumorale si è osservata indipendentemente dalle caratteristiche dell'adenoma (in 2/3 con microadenoma, in 3/5 dopo intervento, in 11/14 con macroadenoma). È stato osservato shrinkage tumorale in 12/17 pz (71%) durante PT e in 4/5 (80%) durante AT. Si è osservato shrinkage tumorale in 8 dei 9 pazienti in cui lanreotide ATG aveva normalizzato sia i livelli di GH che di IGF-I (89%). La valutazione quantitativa ha mostrato una riduzione del 24% del diametro verticale dell'adenoma e del 44% del volume tumorale (compresa tra 0 e 76%): volume tumorale iniziale 2536 (115-7737) mm³, finale 1461 (63-6217) mm³. Questi primi risultati sono stati confermati da uno studio successivo di Colao e coll (3).

Questi risultati del trattamento cronico con lanreotide ATG anche sulle dimensioni tumorali confermano quanto dimostrato in altri studi con l'impiego degli altri SA (octreotide LAR, lanreotide SR). La probabile maggiore efficacia degli SA depot sulle dimensioni tumorali rispetto agli SA short-acting apre nuove prospettive per l'impiego di questi farmaci nel trattamento dell'acromegalia:

- il trattamento prechirurgico con SA, riducendo le dimensioni dell'adenoma, potrebbe migliorare l'outcome del successivo intervento chirurgico, perlomeno in alcuni casi con adenoma molto voluminoso, con estensione sovrassellare o con forma bizzarra;
- il controllo delle dimensioni tumorali insieme alla normalizzazione dei parametri ormonali può suggerire che in alcuni casi a prognosi chirurgica sfavorevole (come nel paziente anziano o con comorbidità legate all'acromegalia, nei pazienti con adenoma invasivo e quindi non asportabile in maniera radicale) il trattamento cronico con lanreotide ATG o con gli altri SA possa rappresentare l'unico trattamento di questa malattia;
- invece nei pazienti operati con esito chirurgico non favorevole e con persistenza di residuo adenomatoso, il trattamento con SA mantiene un controllo efficace delle dimensioni del residuo tumorale (riduzione volumetrica/non progressione delle dimensioni del residuo) e può quindi rappresentare l'unico intervento da praticare in questi casi, senza fare ricorso alla radioterapia, che invece può spesso determinare effetti di tossicità importanti (ipopituitarismo, aumento della mortalità, danni delle strutture nervose circostanti, possibili alterazioni neuropsicologiche, induzione di seconda neoplasia).

Bibliografia essenziale

1. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1856-63.
2. Attanasio R, Lanzi R, Losa M, et al. Effects of Lanreotide Autogel on Growth Hormone, Insulinlike Growth Factor 1, and Tumor Size in Acromegaly: A 1-Year Prospective Multicenter Study. *Endocr Pract* 2008, 14: 846-55.
3. Colao A, Auriemma RS, Rebola A, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2009, 71: 237-45.

Esiste la guarigione?

Annamaria Colao, Renata S. Auriemma, Rosario Pivonello, Gaetano Lombardi

Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II di Napoli

Nella valutazione della cura della malattia acromegalica bisogna prendere in considerazione tre aspetti principali: 1) il controllo biochimico della malattia; 2) il controllo della massa tumorale e 3) il controllo della sintomatologia.

Diversi documenti di consenso internazionale hanno riportato che l'aspettativa di vita dei pazienti con acromegalia viene riportata a valori normali se le concentrazioni di GH sono inibite a livelli inferiori di una soglia variabile (1-2.5 µg/l a digiuno o 1 µg/l dopo carico di glucosio) in presenza di normali valori di IGF-I per età e sesso, indipendentemente dal tipo di trattamento eseguito. Questi dati avvalorano la possibilità che la cura biochimica esista. Similarmente, il tumore ipofisario è curabile in modo definitivo dalla chirurgia quando di dimensioni ridotte ad

occupare il cavo sellare o lievemente affiorante all'aditus. Mentre la terapia medica è efficace nel causare una riduzione delle dimensioni tumorali nella maggioranza dei casi, ma la scomparsa del tumore si verifica solo in una minoranza dei casi. Va sottolineato che nella maggioranza dei casi la lesione tumorale non costituisce *per se* causa di morte nel paziente acromegalico. Il terzo aspetto è critico per una valutazione di cura. Infatti, benché un miglioramento clinico sia riportato in tutte le pubblicazioni sull'acromegalia, la scomparsa dei sintomi non è mai raggiunta e le modifiche osteoscheletriche che caratterizzano la malattia sono permanenti. Da questo punto di vista, l'acromegalia non può essere curata. Pertanto è più corretto parlare di controllo che di cura dell'acromegalia.

Casi clinici

Laura De Marinis

*Istituto di Patologia Speciale Medica e Semeiotica Medica –
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Aula Blu 1

Diabete e gravidanza

Pianificazione del concepimento

Anna Cattaneo

Diabetologia, endocrinologia e malattie metaboliche - Ospedale Villa Scassi, Genova

Dimensione del problema. Si stima che circa il 6-7% delle gravidanze in donne europee sia complicato da Diabete Mellito (DM): nel 97.5% dei casi diabete gestazionale, solo in minima parte diabete pregestazionale (tipo 1 o tipo 2) (1).

I dati di prevalenza italiani (2) mostrano ogni anno circa 40.000 gravidanze complicate da DM gestazionale e 1300 da DM pre-gestazionale. La percentuale di gravidanze programmate risulta <50% nelle donne con diabete tipo 1 e <40% in quelle con DM tipo 2. Questo spiega, almeno in parte, come l'incidenza di malformazioni nei figli di madre diabetica risulti 5-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Per lo stesso motivo è più elevata l'incidenza di parti pre-termine e di tagli cesarei.

Cura Preconcezionale. Le malformazioni congenite severe sono la principale causa di mortalità e di grave morbidità nei neonati da madre con DM tipo 1 e 2. Il rischio di malformazioni aumenta in modo continuo con l'aumentare della glicemia materna nelle prime 6-8 settimane di gestazione.

Un'analoga relazione esiste fra scompenso metabolico periconcezionale e tasso di abortività precoce.

Non vi è una soglia di HbA1c al di sopra della quale inizi il rischio e al di sotto della quale scompaia, comunque una frequenza di malformazioni > 1-2% sembra essere limitata ai casi che nel 1° trimestre hanno presentato valori di HbA1c >1% dei valori normali (3).

La pianificazione della gravidanza è pertanto indispensabile e permette di ridurre sensibilmente le malformazioni congenite e la morbidità materno-fetale. Tutte le donne diabetiche in età fertile devono essere sottoposte ad un

programma di educazione sui rischi di malformazioni associate ad una gravidanza non pianificata ed allo scarso compenso metabolico nelle prime fasi della gestazione e devono essere istruite su una efficace contracccezione fino al raggiungimento di un adeguato compenso.

Nella donna diabetica prima del concepimento, oltre agli esami ematochimici utili alla valutazione del compenso metabolico, è necessario valutare il profilo lipidico, gli esami di funzionalità tiroidea e la presenza di anticorpi TPO e TGA, gli esami per escludere la presenza di celiachia.

Ogni donna diabetica che intenda intraprendere una gravidanza deve essere sottoposta a screening ed eventuale trattamento delle complicanze: retinopatia, nefropatia, neuropatia e malattia cardiovascolare. Sono controindicazioni alla gravidanza: la malattia ischemica coronarica, la retinopatia in fase attiva non trattata, l'Insufficienza renale, la gastroparesi diabetica.

Devono essere sospesi in fase pre-concezionale tutti i farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani e statine. In caso di ipertensione utilizzare preferibilmente Ca-antagonisti o metilDOPA.

Trattamento del Diabete ed obiettivi glicemici. L'ottimizzazione del controllo metabolico ha come obiettivo il raggiungimento di valori di HbA1c prossimi al range di normalità, senza ipoglicemie significative. Si considerano comunque accettabili valori di HbA1c non superiori all'1% del valore normale. È necessario impostare un trattamento insulinico intensivo con pluri-somministrazioni di insulina con schemi basal-bolus oppure con l'utilizzo di microinfusore insulinico (CSII).

Per quanto riguarda le pazienti affette da

DM tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali, mancano a tutt'oggi evidenze certe sull'innocuità di molte di queste sostanze nella fase della organogenesi; si considera più prudente non usarle nelle prime settimane di gestazione, e ne è pertanto indicata la sospensione in fase pre-concezionale e la sostituzione con terapia insulinica.

L'automonitoraggio della glicemia capillare è parte integrante del trattamento insulinico. La paziente deve essere istruita al corretto monitoraggio della glicemia domiciliare, deve esserne verificata la capacità di adattare la terapia insulinica ai valori glicemici e la capacità di riconoscere e trattare adeguatamente le ipoglicemie.

Gli obiettivi glicemici indicati dall'ADA sono: glicemia a digiuno < 95 mg/dl, 1 ora dopo pasto < 140 mg/dl, 2 ore dopo pasto < 120 mg/dl. La paziente deve essere istruita anche al controllo dei corpi chetonici nelle urine, da praticare sempre durante malattie intercorrenti o quando la glicemia è persistentemente > 200 mg/dl. La terapia ottimale nel DM di tipo 1 prevede la somministrazione di insulina regolare o di analoghi rapidi prima del pasto e la somministrazione di una insulina basale (NPH o analogo lento) in genere al momento di coricarsi. Gli analoghi rapidi sono particolarmente indicati per il controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali e gli analoghi lenti hanno un'azione più duratura rispetto alla NPH ed, essendo senza picco, inducono meno ipoglicemie notturne. Non vi sono segnalazioni di effetti teratogeni o altri effetti negativi per gli analoghi

rapidi Lyspro e Aspart, che possono essere mantenuti o introdotti in gravidanza; non vi sono dati sufficienti per l'analogo Glulisina.

Per quanto riguarda gli analoghi lenti (Glargine e Detemir), il loro uso non è al momento consigliato per mancanza di dati sufficienti, anche se per quanto riguarda Glargine sono sempre più numerose le segnalazioni che escludono eventi avversi (5). In casi selezionati il trattamento di scelta può essere il microinfusore (CSII).

Bibliografia essenziale

1. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus. In Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of diabetes in pregnancy. London, Martin Dunits-Taylor & Francis Group 2003: 64-89.
2. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of italian data. Diabetes Nutr Metab 2004, 17: 358-67.
3. American Diabetes Association – Preconception Care of woman with diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2004, 27: S76-8.
4. Kitzmiller JL, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care 2008: 31.
5. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. Acta Diabetol 2009, 46: 163-72.

Gestione del diabete in gravidanza

Elena Tortato

UO Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale di Fermo, Asur Marche

È noto come il diabete mellito possa condizionare l'esito della gravidanza e come la gravidanza, allo stesso modo, possa influenzare l'evoluzione delle complicanze diabetiche (retinopatia, nefropatia) se preesistenti. L'iperglicemia materna, durante le prime cinque settime-

ne, è fortemente associata ad un maggior rischio di aborto spontaneo e malformazioni congenite. Dopo la 12^a settimana, l'iperglicemia, con conseguente iperinsulinemia fetale, aumenta il rischio di macrosomia e di complicanze perinatali. Parimenti, elevati valori glicemici durante

la gravidanza correlano con la progressione di retinopatia, nefropatia e con il rischio di pre-eclampsia e parto pretermine.

Numerosi studi hanno dimostrato che un buon controllo metabolico, ottenuto prima del concepimento e mantenuto per tutta la durata della gravidanza, riduce significativamente le complicanze fetali e materne. La gestione clinica del diabete, pertanto, deve essere finalizzata al raggiungimento di valori glicemici quanto più vicini alla normalità e all'attento monitoraggio delle complicanze.

Anche se recenti segnalazioni hanno evidenziato che i valori glicemici nella gravidanza fisiologica sono più bassi di quanto ritenuto in precedenza, gli obiettivi glicemici da raggiungere nella donna diabetica in gravidanza sono ancora quelli indicati dalla ADA e fatti propri da numerose Società Scientifiche:

- a digiuno ≤ 95 mg/dl
- dopo 1 ora dal pasto ≤ 140 mg/dl
- dopo 2 ore dal pasto ≤ 120 mg/dl.

Il conseguimento di valori glicemici così ottimali può essere raggiunto solo attraverso l'interazione di un adeguato piano alimentare, una terapia insulinica intensiva e un programma personalizzato di attività fisica.

Terapia nutrizionale. Gli obiettivi della terapia nutrizionale sono fornire un'adeguata nutrizione materno-fetale, senza determinare chetonuria. La dieta deve essere personalizzata in base alle abitudini alimentari e al peso pre-gravidico (circa 25-35 kcal/kg/die).

Anche in caso di obesità, l'apporto calorico non deve però scendere sotto le 1500 kcal/die. L'apporto calorico dovrebbe essere suddiviso in 3 pasti principali e 3 spuntini (metà mattina, pomeriggio e sera prima di coricarsi). Il rapporto dei macronutrienti prevede circa 50% di carboidrati complessi a basso indice glicemico, 20% di proteine, 30% di grassi (mono-poli-insaturi). L'apporto quotidiano di fibre dovrebbe essere di circa 28 g. La quota di carboidrati, alcune volte, può essere ridotta per contenere le escursioni glicemiche post-prandiali, e comunque, non dovrebbe mai scendere al di sotto del 40% delle calorie totali.

A tutte le donne con diabete dovrebbero

essere prescritte supplementazioni di folato (4 mg/die) prima della gravidanza e durante le prime 12 settimane di gestazione per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale.

Terapia insulinica. Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con terapia insulinica intensiva (basal-bolus o CSII). Anche le donne con diabete mellito pre-gestazionale tipo 2, solitamente, necessitano di terapia insulinica a somministrazioni multiple, al fine di raggiungere gli obiettivi glicemici prefissati. Non esiste a tutt'oggi l'indicazione all'utilizzo in gravidanza degli antidiabetici orali, anche se esistono dati clinici rassicuranti circa l'utilizzo di glibenclamide e metformina. Data l'importanza di controllare i picchi glicemici post-prandiali, attualmente i più indicati in gravidanza sono gli analoghi rapidi (lispro e aspart) ai pasti. I dati clinici a disposizione permettono di usare tali molecole con sicurezza. Controversi sono i pareri sull'utilizzo dell'analogo lento glargina. Al momento abbiamo a disposizione i dati di 350 donne con diabete pregestazionale trattate con glargina (studi retrospettivi e caso-controllo), e i risultati ottenuti mostrano un rischio di malformazioni congenite pari a quello ottenuto con l'utilizzo di insulina umana. Non abbiamo, al momento, dati sufficienti sulla sicurezza in gravidanza dell'analogo rapido glulisina e dell'analogo lento detemir.

Autocontrollo domiciliare della glicemia. Il fabbisogno insulinico in gravidanza subisce notevoli oscillazioni. Nel primo trimestre si assiste, infatti, ad una riduzione di tale fabbisogno di circa il 10-20%, con conseguente maggior rischio di ipoglicemie nelle pazienti con diabete mellito tipo 1. Successivamente, il fabbisogno d'insulina cresce fino alla 36^a settimana di gestazione, con riduzione drastica dopo l'espletamento del parto. Pertanto è necessario, durante tutto il periodo della gravidanza, un autocontrollo glicemico intensivo a 6 o 7 punti (prima, una o due ore dopo i pasti e notturna). Inoltre, l'insulino-resistenza che si viene a creare in gravidanza aumenta il rischio di chetoadidosi in seguito a stress e malattie intercorrenti. Perciò si raccomandano controlli quotidiani della chetonuria, al risveglio mattutino.

Attività fisica. Il beneficio dell'attività fisica in gravidanza si traduce in uno stato di benessere, nel contenimento del peso, nella riduzione dell'adiposità fetale e nel miglioramento del controllo glicemico. Si raccomanda, se non ci sono controindicazioni, un'attività fisica di moderata intensità senza rischio di caduta e trauma addominale, come per esempio camminare tutti i giorni 30 minuti oppure 10 minuti per 3 volte al giorno, possibilmente dopo i pasti. È necessario inoltre educare la paziente al controllo glicemico prima dell'attività fisica, modulando se necessario la quantità di carboidrati e/o la dose d'insulina.

Controlli clinici. I controlli ambulatoriali dovrebbero essere eseguiti ogni 2 settimane o più spesso. Le società scientifiche SID-AMD raccomandano di controllare i valori di HbA1C ogni mese, la funzionalità tiroidea all'inizio della gravidanza (e se necessario in seguito), la clearance della creatinina e la proteinuria della 24 ore ad ogni trimestre. Si raccomanda, inoltre, una valutazione del fundus oculi nel primo trimestre (e successivamente secondo necessità) e di monitorare attentamente la funzionalità cardiaca.

Parto e allattamento. Studi epidemiologici hanno mostrato che l'iperglicemia, durante il parto, si associa a complicanze neonatali come

l'ipoglicemia e il distress respiratorio. Pertanto, per mantenere i valori della glicemia fra 70 e 120 mg/dl, sono necessari controlli frequenti della glicemia e spesso l'infusione continua e.v. di insulina e glucosio. Subito dopo il parto scende notevolmente il fabbisogno insulinico con conseguente maggior rischio di ipoglicemie, soprattutto durante l'allattamento; pertanto le donne dovrebbero essere avvisate di ciò e invitate a continuare il controllo intensivo della glicemia e ad avere uno snack disponibile prima o durante l'allattamento.

Bibliografia essenziale

1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2007 disponibile (www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni)
2. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy. Diabetes Care 2008.
3. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. 2008 disponibile (www.nice.org.uk/CG063fullguideline)
4. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. Acta Diabetol 2009, 46: 163-72.

Complicanze della gravidanza

Guido Menato, Marie-Laure Gallo, Ilenia Cotrino, Chiara Botto Poala, E. Pilloni

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Torino

Il diabete pregravidico, inteso come diabete di tipo 1 e di tipo 2, complica circa lo 0.5-1% delle gravidanze. Nonostante i progressi fatti nel trattamento di questa patologia, l'incidenza di complicanze in gravidanza, sia materne che fetali, rimane maggiore se confrontata con quella della popolazione generale. L'iperglicemia materna può dare gravi complicanze embrio-fetali soprattutto entro la 6^a-7^a settimana, quando avviene l'organogenesi. Il rischio di malformazioni gravi è aumentato dal 4% al 10% in ne-

onati di madri diabetiche (2-3 volte maggiore della popolazione generale). Le più comuni anomalie sono a carico del sistema nervoso centrale (inclusa spina bifida, agenesia caudale e anencefalia), muscolo-scheletriche, cardiache (difetti del setto, situs inversus), genito-urinarie (agenesia renale, rene a ferro di cavallo) e gastro-intestinali (atresia ano-rettale).

Valori glicemici elevati soprattutto dopo il primo trimestre sono responsabili dell'aumento di incidenza di macrosomia, che può esitare

in distocia di spalla o portare ad un aumento di parti operativi e tagli cesarei. Secondo l'ACOG esiste una correlazione lineare tra il peso neonatale e l'incidenza di distocia di spalla. Quest'ultima risulta essere dal 4.9% al 23.1% in neonati di madre diabetica con peso tra 4000 e 4499 g, contro l'1.1-10% nella popolazione generale; aumenta fino al 20-50% in neonati di madre diabetica con peso > 4500 g, mentre nella popolazione generale rimane relativamente bassa (4.1-22.6%). Pertanto al di sopra dei 4500 g è raccomandata l'effettuazione del TC. Tra 4000 e 4500 g non c'è accordo in letteratura sulla modalità di espletamento del parto: alcuni autori (Langer e Graves) indicano 4250 g come limite massimo per effettuare un travaglio di prova.

L'iperglicemia causa, insieme all'iperinsulinemia che ne deriva, ipossia fetale cronica, fino all'asfissia intrauterina, che porta a sua volta a tutta una serie di complicanze quali aborto spontaneo, morte endouterina, poliglobulia e ittero. Anche la maturità polmonare fetale è condizionata dall'iperglicemia, con ritardi nella produzione di surfattante (differenze marcate rispetto alle gravidanze fisiologiche a 36-37 settimane) e aumento dell'incidenza di sindrome da distress respiratorio (RDS) fino a 4-5 volte rispetto alle gravidanze non complicate da diabete (dati italiani: 13.4% nel diabete di tipo 1, 4.2% nel diabete di tipo 2). Correlati ai livelli di emoglobina glicata ricordiamo infine l'aumentata incidenza di polidramnios e di parto pretermine rispetto alla popolazione generale.

Se lo scarso compenso glicemico si protrae nelle fasi più avanzate della gravidanza può avere effetti a lungo termine sul feto, in quanto l'iperinsulinemia che ne deriva porta ad un aumentato rischio per il bambino di sviluppare insulino-resistenza in futuro. La letteratura evidenzia che l'obesità, l'alterata tolleranza al glucosio e il diabete di tipo 2 sono più frequenti in bambini e adulti nei quali era presente diabete durante lo sviluppo fetale. Alcuni studi riportano tassi di malformazioni fetali pressoché simili nel tipo 1 e nel tipo 2. Altri dati indicano invece un rischio maggiore di outcomes avversi nel diabete di tipo 2 rispetto al tipo 1 (tasso di mortalità perinatale 53% nel tipo 2 vs 29%,

malformazioni congenite letali 64% vs 8%). Il fatto che gli outcomes del tipo 2 siano peggiori, pur con livelli di emoglobina glicata minori, suggerisce che vi siano altri fattori determinanti: dati derivanti da cliniche di Dublino, in accordo con altri studi in letteratura, mostrano che donne con diabete di tipo 2 tendono ad avere età più avanzata e peso corporeo maggiore. Inoltre, un lavoro di Roland et al del 2005 mostra che queste ultime spesso sono state sottoposte meno frequentemente a counseling preconcezionale rispetto alle donne con diabete di tipo 1 e hanno effettuato la prima visita in un'epoca gestazionale più avanzata.

Per quanto riguarda invece le complicanze materne, si ha un aumentato rischio di sviluppare ipertensione gestazionale e pre-eclampsia (PE) (dal 9% al 66% vs il 3-7% nella popolazione generale). Soprattutto nel tipo 1 è bene distinguere la PE dall'esacerbazione della nefropatia, che può essere già presente come complicanza di un diabete non compensato (circa nel 30% delle donne con diabete di tipo 1). La presenza di PE è associata ad un aumentato rischio di parto pretermine, di tagli cesarei e di ricovero del neonato in terapia intensiva.

Le complicanze quali nefropatia, retinopatia, patologia cardiovascolare e neuropatia, hanno un rischio di progressione durante la gestazione tale per cui possono rappresentare una controindicazione alla gravidanza. Sarebbe perciò opportuno trattare queste patologie prima del concepimento. In quasi tutti gli studi presenti in letteratura si sottolinea perciò l'importanza di effettuare un counseling preconcezionale (da 3 a 6 mesi prima del concepimento), volto a raccomandare alle donne un target di emoglobina glicata preconcezionale < 7% o 6% e a sottolineare l'importanza di trattare prima del concepimento le eventuali complicanze presenti.

Bibliografia essenziale

1. Boinpally T, Jovanovic L. Management of Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in Pregnancy. *M Sinai J Med* 2009, 76: 269-80.
2. McElduff A, Cheung NW, et al. The Au-

- stralasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *MJA* 2005, 183: 3 Oct.
3. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2. *Clin Ther* 2007, 29 Suppl D: S153-60.
 4. American College of Obstetrics and Gynecology. Shoulder dystocia. *Practice Bulletin* Number 2002, 40.
 5. Lapolla A. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008, 18: 291-7.

La terapia con microinfusore

Matteo Bonomo

Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Nelle gravidanze complicate da Diabete Mellito, e in modo particolare in quelle con Diabete Pre-Gestazionale, l'obiettivo di una normalizzazione dell'outcome materno-fetale richiede necessariamente l'ottenimento di un compenso metabolico ottimale in tutte le fasi della gestazione. Questa esigenza inizia dal periodo pre-concepimento e prosegue fino all'immediato post-parto.

Fin dalla loro introduzione all'inizio degli anni '80, i microinfusori sono stati considerati potenzialmente come la terapia di elezione in questo specifico campo; tuttavia, dopo un iniziale entusiasmo, il ricorso alla CSII si è progressivamente ridotto fino alla fine degli anni '90, sia per problemi di scarsa accettazione da parte delle pazienti, dovuta prevalentemente a problemi di ingombro, sia per la carenza di evidenze cliniche a favore di un'effettiva superiorità di questa forma di terapia. I pochi studi controllati randomizzati pubblicati sull'argomento a cavallo fra gli anni '80 e '90, infatti, oltre che criticabili dal punto di vista metodologico, non sono stati in grado di evidenziare effettivi vantaggi della CSII né sul controllo metabolico materno, né sull'outcome materno-fetale (1).

Negli ultimi anni, l'introduzione di una nuova generazione di microinfusori, di dimensioni ridotte, tecnologicamente molto più sofisticati, ha nettamente invertito questo trend, così che la percentuale di gravidanze in diabetiche trattate con CSII, sia in fase di programmazione che durante i mesi di gestazione, è attualmente

in costante aumento. Rimangono molto scarsi, tuttavia, i dati disponibili in letteratura: successivamente ai primi trials, prima citati, sono stati pubblicati quasi esclusivamente studi retrospettivi (alcuni di tipo caso-controllo), con risultati complessivamente deludenti (2,3). Non si è infatti documentata una chiara superiorità rispetto alla terapia "basal bolus", in termini di compenso glicemico (considerando i comuni indici metabolici) o di esito della gravidanza; uno studio randomizzato israeliano ha anzi addirittura segnalato un aumento del tasso di chetoacidosi materna e di ipoglicemia neonatale nelle donne trattate con microinfusore (4).

Al momento si può quindi dire che non vi siano evidenze per indicare la CSII come terapia di scelta in gravidanza; in attesa di dati raccolti su casistiche maggiori, e con diversa impostazione metodologica, va però sottolineato che già dagli studi finora condotti emergono alcuni elementi che sembrano indicare in prospettiva, un vantaggio della CSII: maggiore stabilità glicemica, minore frequenza di ipoglicemie, maggiore soddisfazione delle pazienti. È anche da segnalare la costante tendenza delle donne a continuare la CSII anche dopo il parto, con conseguente mantenimento di un controllo metabolico decisamente migliore che con il ritorno alla terapia multi-iniettiva. Questi elementi positivi spiegano l'orientamento ampiamente favorevole verso questa forma di terapia ormai affermatosi in molti centri attivi nel campo del diabete in gravidanza, soprattutto

per l'uso in fase di programmazione. A questo proposito l'uso del microinfusore, basandosi sull'utilizzo esclusivo di insuline ad azione rapida, presenta un indubbio vantaggio alla luce delle perduranti incertezze sulla sicurezza degli analoghi "long-acting" dell'insulina, diffusissimi negli schemi di terapia con plurisomministrazioni sc.

La crescente diffusione dei microinfusori "sensor-augmented" (5), infine, apre anche in questo campo prospettive decisamente nuove: la possibilità di monitoraggio in tempo reale della situazione glicemica, collegata alla disponibilità di algoritmi guidati di correzione estemporanea, ed all'esistenza di allarmi per iper- e ipoglicemia, permette infatti, in condizioni di sicurezza, una aggressività terapeutica molto maggiore che con la terapia tradizionale, condizione essenziale per raggiungere quella effettiva ottimizzazione metabolica considerata irrinunciabile per una normalizzazione dei rischi materno-fetali.

Bibliografia essenziale

1. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197: 447-56.
2. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, et al. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003, 40: 143-9.
3. Gabbe SG, Holling E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182: 1283-91.
4. Chen R, Ben-Harosh A, Weissman-Brenner A, et al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197: 4041-5.
5. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008, 10: 377-83.

Il neonato di madre diabetica insulino-dipendente

Valeria Fasolato

Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia - Ospedale Fatebenefratelli Oftalmico, Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni - Milano

Il neonato figlio di madre diabetica insulino-dipendente deve essere considerato un neonato ad alto rischio, per il frequente riscontro di anomalie morfologiche, metaboliche e funzionali. Il diabete in gravidanza, associandosi ad un elevato rischio di malformazioni congenite, mortalità e morbilità fetoneonatale, rappresenta la causa più frequente di embriofetopatia tra le malattie materne. L'incidenza di malformazioni aumenta se si tratta di diabete mal controllato, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza. Da questo deriva che la

gravidanza in una donna diabetica deve essere pianificata prima del concepimento. Malgrado il miglior controllo della gravidanza nelle donne diabetiche ed il miglioramento dell'outcome neonatale, la presenza delle malformazioni congenite resta alta, 3-6 volte maggiore rispetto alla popolazione normale. Le anomalie che si sviluppano più frequentemente sono quelle cardiache, seguite da quelle a carico del SNC. Non sono del tutto chiare le cause di questo aumentato rischio di morbilità e malformazioni congenite. Il feto è completamente dipendente

dalla madre per l'apporto di glucosio, che viene trasferito attraverso un meccanismo passivo di gradiente. Secondo la teoria di Pedersen, l'iperglicemia materna determina iperglicemia fetale con iperplasia delle cellule beta pancreatiche fetali e quindi iperinsulinismo. L'insulina agisce come ormone anabolizzante e lipogenico, determinando un aumento di proteine totali, glicogeno e NEFA. Questa attività di intenso anabolismo determina ipertrofia ed iperplasia di alcuni organi (cuore, pancreas, fegato, surreni), ma non di altri (cervello e reni). Inoltre, è stato dimostrato che iperglicemia ed iperinsulinismo possono causare acidemia fetale ed ipossia con ridotta tolleranza all'ipossia. Tipica del figlio di madre diabetica è la macrosomia (peso neonatale > 4000 g). La caratteristica somatica della macrosomia si osserva soprattutto se durante la gravidanza si hanno HbA1c elevate, perché l'iperinsulinismo fetale determina aumento della sintesi di glicogeno con aumento dell'anabolismo proteico. Anche se negli ultimi anni vi è stato un miglioramento della gestione del diabete nel corso della gravidanza, non vi è stata la completa scomparsa della macrosomia. Sono stati fatti vari studi per trovare un parametro che correlasse con la macrosomia. Si è però osservato che la riduzione della percentuale di macrosomia ha avuto un arresto anche con livelli di HbA1c normali nel corso della gravidanza e sul funicolo. Quindi la teoria di Pedersen sull'azione della iperglicemia sul feto è stata ampliata con l'aggiunta dell'interferenza dei grassi e degli aminoacidi. A causa della ridotta insulinemia materna una maggior quantità di trigliceridi e grassi può essere mobilizzata verso il feto. Il feto a sua volta è in situazione di iperinsulinismo e quindi utilizza tali grassi per la lipogenesi. Sembra quindi che elevati livelli di trigliceridi nel funicolo correlino meglio con la macrosomia. La fetopatia diabetica si inquadra quindi come sindrome metabolica più che come semplice fetopatia da iperglicemia.

L'iperglicemia fetale determina iperinsulinismo fetale persistente, causando l'ipoglicemia neonatale. La percentuale dell'ipoglicemia si attesta intorno al 20-30% a seconda delle casistiche, anche se il controllo glicemico ma-

terno nel corso della gravidanza è stato buono. I segni e sintomi sono quelli tipici dell'ipoglicemia (neurologici, respiratori, cardiaci), ma spesso decorre asintomatica per l'utilizzo delle riserve di glicogeno soprattutto a livello cerebrale. La caratteristica dell'ipoglicemia nel figlio di madre diabetica è la precocità (1° ora di vita) e la gravità, con comunque buona risposta alla somministrazione di glucosio. In taluni casi però il livello minimo di glicemia può essere tardivo (24 ore di vita). Bisogna tenere presente che i livelli di glicemia misurati con destrostix non sono attendibili per valori molto bassi, per l'interferenza dell'elevato Ht neonatale sulla rilevazione della glicemia. È quindi sempre necessaria una conferma di glicemia con metodo più attendibile: laboratorio od emogas.

Oltre all'ipoglicemia, si inquadrano nella sindrome metabolica anche l'ipocalcemia, l'ipomagnesiemia, l'eritrocitemia, l'iperbilirubinemia. Le prime due sono direttamente correlate al controllo glicemico materno nel corso della gravidanza e quindi la loro frequenza si è sensibilmente ridotta. L'entità della eritrocitemia (aumento di globuli rossi ed emoglobina mentre le altre serie restano normali) dipende dal timing del prelievo ed è tanto più marcata quanto più vicino alla nascita viene eseguito.

Patologia d'organo. Una frequente complicanza del figlio di madre diabetica è il distress respiratorio, anche se il miglioramento della gestione del diabete in gravidanza e la riduzione del parto pretermine ha determinato una riduzione della sua incidenza. È in genere causata da un deficit di surfattante, a cui si associa la frequente presenza di ipossia fetale, strettamente legate al controllo glicemico in gravidanza. Infatti, l'insulina agisce alterando a vari livelli la sintesi di surfattante che risulta quindi prodotto in quantità minore, ma soprattutto con prodotto finale alterato e meno stabile. La cardiomiopatia è la cardiopatia di più frequente riscontro nel figlio di madre diabetica e si manifesta nella grande maggioranza dei casi come ipertrofia settale. Si sviluppa nell'ultimo trimestre di gravidanza, in genere dopo la 34° settimana. L'eziologia è legata all'iperinsulinismo, che determina ipertrofia delle cellule miocardi-

che. Decorre in genere asintomatica ed è autolimitantesi nel giro di 6 – 12 mesi.

Complicanze a lungo termine. Anche se il decorso neonatale è normale e tutte le patologie presentate alla nascita sono autolimitantesi nei primi mesi di vita, si è osservato come tali neonati abbiano un rischio aumentato di sviluppare obesità in età adolescenziale e sindrome metabolica. Inoltre si è osservata correlazione fra diabete materno e diabete in età pediatrica. Sarebbero quindi neonati da monitorizzare anche nel corso degli anni per le sequele a distanza.

Bibliografia essenziale

1. Weindling AM. Offspring of diabetic pregnancy: Short-term outcomes. *Sem Fetal Neonat Med* 2009, 14: 111–8.
2. Hummel S, Uger M, Kreichauf S, Hummel M, Ziegler AG. Predictors of Overweight During Childhood in Offspring of Parents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 921–5.
3. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, et al, for the Scientific Committee of the GISOGD Group. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutrit Metab Cardiovasc Dis* 2008, 18: 291-7.
4. Kinsley B. Achieving Better Outcomes in Pregnancies Complicated by Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2007, 29 Suppl D.
5. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynecol Obst* 2009, 104: S20–S4.

Aula Blu 2

Ecointerventistica nella patologia tiroidea

Alcolizzazione delle pseudocisti della tiroide: indicazioni e limiti

Rinaldo Guglielmi, Filomena Graziano, Irene Misischi, Enrico Papini

Dipartimento di Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Introduzione. L'alcolizzazione dei noduli tiroidei è una procedura mini-invasiva che può essere considerata l'estensione dell'agoaspirato tiroideo ecoguidato. Inizialmente, la tecnica è stata proposta per la terapia dei noduli funzionalmente autonomi: numerosi lavori hanno mostrato una buona riduzione delle dimensioni dei noduli caldi, soprattutto se colliquati, grazie al danno tissutale indotto dall'alcool (denaturazione proteica, necrosi coagulativa e fibrosi). Successivamente, è stata praticata su noduli cistici e freddi ed oggi, a circa 20 anni dalla sua introduzione nella pratica clinica, è stato individuato

probabilmente il suo ruolo definitivo come l'alternativa non chirurgica nel trattamento delle cisti tiroidee recidivanti. Nei Noduli Tiroidei Funzionalmente Autonomi (AFTN) la risposta terapeutica a breve termine è soddisfacente (64-95%), ma 5 anni dopo la PEI soltanto nel 35.3% dei casi trattati sono presenti livelli dosabili di TSH (indice di mancata ripresa di iperattività del nodulo trattato). Altrettanto può essere detto per il volume: a breve termine la riduzione oscilla fra il 60% e il 75%, ma il tessuto vitale persiste e questo spiega l'elevata frequenza delle recidive a lungo termine. Fattori che depongono

no per una risposta favorevole sono le piccole dimensioni del nodulo (< 5 ml), presenza di componente fluida (> 30% del volume) ed assenza di tireotossicosi franca. La metodica non trova spazio nei Noduli Solidi Ipocaptanti benché più efficace della LT4 nell'indurre la riduzione del volume nodulare ed il miglioramento dei sintomi locali. Tuttavia, sul piano clinico, la risposta è meno rilevante di quanto osservato nelle pseudocisti, gli effetti indesiderati sono molto più frequenti e c'è il rischio (seppure basso) di trascurare una lesione di tipo neoplastico.

Procedura. L'attrezzatura necessaria è data da un ecografo dotato di sonda lineare 7.5-13.0 MHz, alcool sterile al 95%, un ago spinale 22 gauge, 75 mm ed una siringa con cui inserire l'alcool. Una volta inserito l'ago spinale all'interno della porzione cistica del nodulo, si ritira il mandrino: a questo punto è possibile aspirare gran parte della componente liquida avendo l'accortezza di non rimuovere tutto il fluido per evitare una cavità virtuale con collabimento delle pareti. Mantenendo l'ago inserito nel nodulo, si sostituisce la siringa con la parte liquida rimossa con una siringa contenente alcool che viene iniettato lentamente: la quantità inserita è di 1-10 mL ed è regolata sulla base del liquido rimosso. Può essere utile dire al paziente di parlare di tanto in tanto per sincerarsi della mancata retrodiffusione dell'alcool, con conseguente danno chimico del nervo ricorrente. La PEI può essere eseguita da un operatore che con una mano regge la sonda e con l'altra inserisce l'alcool ma più naturalmente la manovra richiederebbe due operatori. Come per l'agoaspirato, la manovra può essere eseguita in ecoguida o in ecoassistenza.

La manovra è in genere di gestione ambulatoriale e richiede un tempo non superiore ai 10 minuti. Può essere utile un tempo di osservazione di altri 10 minuti.

Per essere sicuri della corretta localizzazione dell'ago, oltre all'accortezza di inserire l'alcool solo dopo aver visualizzato la punta iperecogena dell'ago nella posizione corretta, può essere utile iniettare inizialmente un piccolo bolo di Xylocaina (2%; 0.2 - 0.5 ml) al fine di sincerarsi che l'area perfusa sia quella di interesse. L'alcool inserito nel nodulo non passa nel circolo ematico.

La metodica dovrebbe essere riservata a quei centri che hanno maturato una buona esperienza nelle manovre interventistiche di carattere diagnostico sulla tiroide (agoaspirati con ago sottile e "core needle biopsy").

Effetti collaterali. Gli effetti collaterali di solito sono lievi e transitori.

- Il dolore locale è abbastanza frequente e può essere controllato dai comuni analgesici. Una percentuale abbastanza bassa (< 10%) ritiene il dolore intenso al punto tale che non ripeterebbe la manovra qualora fosse necessario un ulteriore trattamento.
- Nel 2-3% compare disfonia transitoria. La paralisi della corda vocale omolaterale al nodulo trattato è dovuta all'insulto chimico e può essere confermata dalla laringoscopia. La terapia steroidea (betametasona 1.5 mg/die) permette in genere il ritorno alla normale motilità della corda vocale interessata entro 1-2 settimane.
- In < 10% è stata documentata una risposta autoimmune con comparsa di anticorpi anti-tiroide.
- Sono stati riportati casi episodici di pazienti con tireotossicosi da ressi cellulare in caso di trattamento di noduli iperfunzionanti.
- È possibile ematoma sottocutaneo in una percentuale simile a quella riportata per gli agoaspirati, che dipende dalle caratteristiche del paziente e dall'esperienza dell'operatore. Come per l'agoaspirato i pazienti in terapia anticoagulante devono passare dapprima alla terapia con eparina s.c. e poi sospenderla per almeno tre giorni (come la terapia anti-aggregante).

Indicazioni alla terapia. La naturale indicazione alla PEI sono le Cisti Tiroidee. La PEI è efficace nel trattamento delle lesioni complesse con prevalente componente fluida. Il solo drenaggio delle cisti può essere curativo in alcuni casi, ma le recidive sono frequenti e la chirurgia è spesso il punto di arrivo delle lesioni recidivanti ad accrescimento progressivo. Trial prospettici randomizzati hanno dimostrato che la PEI è nettamente superiore alla semplice aspirazione delle cisti nell'indurre una significativa riduzione del volume.

La recidiva delle lesioni cistiche è molto bassa dopo il trattamento e corrisponde circa al 5% dei casi, sia nei lavori con follow-up breve che lungo (> 5 anni).

Parallelamente alla riduzione del volume, si ottiene la scomparsa dei sintomi compressivi locali ed un miglioramento cosmetico in più dell'80% dei pazienti trattati con PEI (vs un quarto dei pazienti trattati con il solo drenaggio). Si ricorda tuttavia che, nelle cisti multiloculari e voluminose, possono essere necessari trattamenti ripetuti anche se la mediana dei trattamenti per le lesioni cistiche è 2.

Conclusioni.

- La PEI può essere utilizzata negli AFTN solo in presenza di componente fluida importante, per ottenere una riduzione volumetrica preliminare al trattamento con ¹³¹I. La PEI può essere presa in considerazione nei soggetti giovani con lesioni autonome di piccole dimensioni, associate ad incompleta soppressione del parenchima tiroideo circostante, per la mancanza di cicatrici residue, l'assenza di esposizione a radiazioni e il mancato rischio di ipotiroidismo tardivo.
- La PEI non è indicata nei noduli tiroidei freddi.
- La PEI, come suggerito dalle linee guida AA-CE-AME, dovrebbe costituire la prima linea di trattamento non chirurgico delle lesioni cistiche recidivanti, posto che l'esame citologico abbia escluso il rischio di malignità.

Bibliografia essenziale

1. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results: work in progress. *Radiology* 1990, 175: 827-9.
2. Papini E, Pacella CM, Verde G. Percutaneous ethanol injection (PEI): what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? *Thyroid* 1995, 5: 147-50.
3. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004, 10: 269-75.
4. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004, 14: 125-31.
5. Kim JH, Lee HK, Lee JH, Ahn IM, Choi CG. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules. *AJR* 2003, 180: 1723-6.
6. Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5773-7.
7. Monzani F, Lippi F, Goletti O, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 800-2.
8. Papini E, Panunzi C, Pacella CM, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 411-6.
9. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. *Radiology* 1994, 190: 529-33.
10. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirschio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3905-7.
11. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 830-5.
12. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciantone V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 2003, 44: 207-10.
13. Gharib H, Papini E, Valcavi R. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules AA-CE-AME Task Force 2006. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.

Termoablazione laser ecoguidata dei noduli tiroidei solidi

Roberto Valcavi, *Claudio Maurizio Pacella

*SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; *Ospedale S Camillo De Lellis, Roma*

L'ablazione laser percutanea ecoguidata (PLA, Percutaneous Laser Ablation) dei noduli tiroidei è un intervento ambulatoriale che, senza incisioni chirurgiche, riduce di oltre il 50% il volume di noduli benigni in singola sessione (1-6). Questa tecnica, ideata e messa a punto da Pacella et al (7), ottiene una riduzione del volume del nodulo proporzionale alla quantità di tessuto distrutto nel corso della seduta. I noduli tiroidei sono adiacenti a strutture del collo che devono essere risparmiate: arteria carotide comune, vena giugulare profonda, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, fasce muscolari e muscoli. Nel rispetto di queste strutture, l'ablazione laser lascia intorno all'area trattata un sottile "anello di sicurezza". Il riassorbimento del tessuto distrutto dal laser e la conseguente progressiva riduzione del nodulo richiede alcuni mesi ed è massima a circa un anno di distanza. La quantificazione del volume di necrosi è effettuata mediante ecografia color doppler e color doppler flow-mapping nei giorni e nelle settimane che seguono l'intervento. La PLA è ripetibile e non pregiudica interventi chirurgici che si rendessero eventualmente necessari in tempi successivi.

Tecnologia. Un raggio laser (lunghezza d'onda 1064 μm) è convogliato all'interno del tessuto nodulare da eliminare mediante sottili fibre ottiche (diametro 300 μ), collocate attraverso aghi di piccolo calibro (G21). Si utilizzano da 1 a 4 fibre simultaneamente, in base a dimensioni, conformazione e struttura del nodulo. Il laser determina ipertermia nel tessuto colpito, con denaturazione e necrosi coagulativa delle proteine. Il posizionamento contemporaneo di più fibre, la scelta di energie proporzionali al volume del nodulo da trattare (da 1600 a 6000 Joule per fibra, alla potenza di 2-4 Watts), e delicate manovre di retrazione degli aghi (pull-back) nel corso dell'intervento PLA consentono di distruggere sino ad un massimo

di 30 ml di tessuto in singola sessione. Le manovre di anestesia locale, posizionamento aghi/fibre e illuminazione laser sono visualizzate in tempo reale attraverso immagini ecografiche ad alta risoluzione.

Intervento. L'intervento è ambulatoriale. Non occorre anestesia generale. Il paziente è collocato sul lettino in posizione supina, a capo iperesteso, e sottoposto a sedazione cosciente mediante diazepam (2-10 mg e.v.) o midazolam (2.5 mg e.v.). La sedazione facilita le manovre, migliora la tollerabilità e riduce gli atti spontanei di deglutizione. L'operatore, l'assistente all'ecografia e la strumentista lavorano sterilmente. Dopo anestesia locale superficiale mediante infiltrazione ecoguidata di lidocaina (2-10 ml), gli aghi e le fibre sono posizionati lungo l'asse longitudinale del nodulo sino alla sua porzione caudale. La distanza tra le singole fibre è di 8-10 mm. Il laser viene azionato e, dopo una deposizione iniziale di 1200-1600 Joule, le fibre sono retratte (pull-back). Mediante pull-back è possibile trattare noduli sino a 5-7 cm di diametro maggiore (30-50 ml). L'illuminazione laser viene mantenuta mediamente 19 minuti (range 6-30 minuti), a seconda della dimensione del nodulo. L'intervento, inclusi allestimento del campo e manovre di inserimento delle fibre, ha durata totale compresa tra 20 e 40 minuti. La PLA è ripetibile sui noduli particolarmente voluminosi (>30 ml) o bilaterali. L'intervallo tra successive sessioni può variare a seconda delle necessità. Al termine della procedura si somministrano 20 mg di prednisone e.v. a scopo antiedemigeno ed antiflogistico. La somministrazione aggiuntiva di ketoprofene e.v. previene il dolore post-operatorio. Il paziente, conclusa la procedura PLA, è mantenuto 1-2 ore in osservazione ed in relax prima di tornare al domicilio o, qualora sia ricoverato, nella stanza di degenza. I pazienti devono

essere accompagnati ed evitare di mettersi alla guida, poiché la sedazione riduce le capacità di reazione.

Tollerabilità ed effetti collaterali. Di regola l'intervento PLA è ben tollerato. L'analgesia superficiale e l'assenza di innervazione all'interno del tessuto tiroideo rendono l'intervento pressoché indolore. Qualora, durante l'illuminazione laser, il paziente avvertisse bruciore o dolore, il laser viene temporaneamente spento, le fibre sono ricollocate e l'intervento viene portato a termine. Raramente è necessario interrompere anzitempo l'erogazione di energia laser, ottenendo volumi di ablazione inferiori a quanto inizialmente previsto.

Immediatamente dopo l'intervento e nei 7-10 giorni successivi, il nodulo può divenire dolente e aumentare di volume, a causa di edema ed infiammazione dei tessuti sottoposti ad ipertermia. Inoltre si può presentare un rialzo febbrile, da rilascio di pirogeni tissutali. L'insorgenza di questi fenomeni è prevenuta dal trattamento cortisonico (prednisone 25, 12.5, 5 mg per os, rispettivamente per 4, 4 e 2 giorni). Altri effetti collaterali lievi-moderati includono ematoma tiroideo sottocapsulare, ecchimosi cutanea, ustione cutanea puntiforme, fascite del collo. Essi sono infrequenti e si risolvono spontaneamente. Nella nostra serie di 302 pazienti trattati, i livelli di fT3 non si alteravano. I livelli medi di fT4 aumentavano da 11.85 a 13.80 ng/ml il giorno successivo a PLA (valori normali 8-18 pg/ml), e rientravano ai valori pre-trattamento (11.67 pg/ml) dopo 30 giorni. I livelli medi di TSH plasmatico scendevano da 1.07 a 0.44 μ U/ml, dopo un mese erano 1.14 μ U/ml. Nessun paziente ha avuto ipertiroidismo sintomatico. Gli anticorpi anti-Tireoglobulina e anti-Tireoperossidasi si positivizzavano nel 5.6% dei casi. Il titolo anticorpale tendeva a ridursi con il tempo. In 4 pazienti con preesistente tiroidite cronica, si sono manifestati a circa un mese di distanza ipertiroidismo (2 pazienti) ed ipotiroidismo (2 pazienti). L'ipertiroidismo si è risolto dopo 6 mesi di terapia con metimazolo. L'ipotiroidismo ha richiesto terapia con tiroxina.

Il danno collaterale potenzialmente più

grave è la riduzione della motilità di una corda vocale associata a danno del nervo laringeo ricorrente. Nei 302 pazienti trattati è stato osservato un solo caso di disfonia, risoltasi in due mesi circa. Non abbiamo osservato danni permanenti della motilità delle corde vocali.

Indicazioni ed efficacia. L'intervento PLA è indicato nei noduli benigni della tiroide non funzionanti. La benignità deve essere confermata mediante agoaspirato ecoguidato con ago sottile (FNAB). Nei 302 pazienti da noi sottoposti ad ablazione laser, ad un anno di distanza dall'intervento, il volume medio dei noduli era ridotto da 23.8 a 12.3 ml (-49.3%). Nei 122 pazienti sorvegliati per 3 anni, il volume medio dei noduli era ridotto da 29.1 a 14.8 ml (-49.2%). Ciò indica che l'abbattimento di volume ottenuto a 1 anno mantiene i suoi effetti a 3 anni. I sintomi compressivi erano scomparsi nel 57.5% dei pazienti, migliorati nel 17%, invariati nel 25.5%. I sintomi cosmetici erano scomparsi nel 43% dei pazienti, migliorati nel 34% e invariati nel 23%. I risultati migliori si ottengono su noduli di forma ovoidale (ellissoide) e tessitura lassa (iso-ipoecoici). L'intervento PLA non è indicato nei noduli misti o cistici a contenuto fluido >30%. Il surriscaldamento laser di una raccolta cistica sviluppa vapori, oscura la visione ecografica, ed impedisce la cessione del calore. La componente cistica dei noduli benigni deve essere risolta preliminarmente mediante alcoolizzazione percutanea ecoguidata (Percutaneous Ethanol Injection, PEI) (8). L'intervento PLA può essere effettuato 2-3 mesi dopo PEI, ottenuta la ricompattazione della struttura del nodulo. Nei tumori maligni la terapia mediante PLA ha un ruolo palliativo dopo fallimento del trattamento chirurgico.

Conclusioni. La PLA rappresenta una nuova opzione terapeutica, praticabile in via ambulatoriale, per il trattamento riduttivo dei noduli tiroidei benigni (9). Essa può essere sufficiente a far scomparire o migliorare i sintomi compressivi, ed ha buoni risultati cosmetici. In pazienti selezionati l'intervento PLA può essere una valida alternativa all'asportazione chirurgica. L'efficacia a lungo termine è attualmente oggetto di studio.

Bibliografia essenziale

1. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004, 232: 272-80.
2. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules – a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 641-5.
3. Gambelunghe G, Fatone C, Ranchelli A, et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound-guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: RC23-6.
4. Barbaro D, Orsini P, Lapi P, et al. Percutaneous laser ablation in the treatment of toxic and pretoxic nodular goiter. *Endocr Pract* 2007, 13: 30-6.
5. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow up. *Thyroid* 2007, 17: 229-35.
6. Valcavi R, Bertani A, Pesenti ML, et al. Laser and Radiofrequency Ablation Procedures. In: AAVV. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Ed. Berlin (Germany): Springer, 2008. Chapter 12, p. 191-218.
7. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, et al. Thyroid tissue: US - guided percutaneous interstitial laser ablation – a feasibility study. *Radiology* 2000, 217: 673-7.
8. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004, 10: 269-75.
9. AACE-AME Taskforce in Thyroid Nodules, American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Italiana Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 63-102.

Termoablazione con radiofrequenza

Maurilio Deandrea*S.C. Endocrinologia, A.S.O. Ordine Mauriziano, Torino*

Introduzione. La patologia nodulare tiroidea è comune, con una prevalenza complessiva che varia dal 5 al 50% a seconda che i nodi siano valutati con la palpazione o con l'ecografia. Nella maggioranza dei casi i noduli tiroidei sono lesioni benigne. Le strategie terapeutiche sono numerose ed includono: 1) la terapia medica soppressiva con levotiroxina, che è indicata in giovani pazienti con piccoli noduli colloidocistici e normale funzione tiroidea; 2) la chirurgia, che costituisce il gold standard per i noduli maligni, i gozzi compressivi (e/o con diametro massimo > 3 cm) ed i gozzi tossici; 3) la terapia radiometabolica è un'opzione semplice, sicura ed economica, per il trattamento dei noduli autonomi iperfunzionanti e della patologia iperfunzionante diffusa.

Terapia percutanea. Le terapie percutanee rappresentano un'alternativa nel trattamento dei gozzi nodulari benigni in pazienti che rifiutano la terapia radiometabolica, l'intervento chirurgico o ad alto rischio anestesiológico. Tra queste sono state utilizzate e validate il trattamento con alcool (PEI) per i noduli autonomi e le formazioni cistiche, e l'ablazione laser (LTA) per il trattamento dei noduli gozzigeni compressivi e dei noduli autonomi.

L'ablazione con radiofrequenza (RF) è una tecnica usata da svariati anni per il trattamento percutaneo di numerose neoplasie (in particolare l'epatocarcinoma) e dal 2004 è stata utilizzata anche per il trattamento delle nodularità tiroidee. Sono trattabili con ablazione RF-indotta i pazienti non candidati all'intervento per

alto rischio chirurgico e/o anestesiológico, eutiroidei, portatori di patologia nodulare benigna (citologia negativa per malignità dopo FNB ecoguidato) anche iperfunzionante, e con sintomi di compressione (dispnea inspiratoria prevalentemente notturna, disfagia, senso di oppressione al collo, deviazione dell'asse tracheale). Prima di ogni trattamento deve essere eseguito un profilo ormonale, comprendente il dosaggio delle frazioni libere degli ormoni tiroidei, del TSH, degli anticorpi anti-TG, anti-tireoperossidasi e della calcitonina, un'ecografia con color doppler della tiroide e del collo ed una radiografia standard per valutare la presenza di una deviazione dell'asse tracheale. L'accesso alle procedure avviene in regime di Day Hospital e tutti i pazienti devono sottoscrivere un dettagliato consenso informato. L'ablazione con RF è condotta utilizzando un ago RITA inserito sotto guida ecografica a mano libera. L'ago di calibro 14G, 10 cm di lunghezza è inserito in ogni singolo nodulo con tragitto medio-laterale, onde direzionare il flusso di energia verso le regioni laterali del collo e lontano da aree a rischio di lesione termica per contiguità, quali il nervo laringeo inferiore e le strutture tracheoesofagee; il tempo di esposizione è variabile tra 10 e 15 minuti, raggiungendo una temperatura massima variabile tra 95°C e 105°C per raggiungere la necrosi completa del nodulo trattato. Possono essere necessarie più sedute per i nodi di volume > 10 ml. I trattamenti sono monitorati con ecografia B-Mode in real time per valutare il corretto posizionamento degli uncini ai limiti periferici della lesione. Una volta estratto l'ago RITA, si esegue una valutazione ecografica per escludere complicanze intra o extranodulari, mentre l'estensione della necrosi indotta è valutabile con l'ausilio del Color Doppler. Nel corso del trattamento è disponibile un accesso venoso per eventuale somministrazione di FANS (ketorolac o simili) in caso di discomfort al collo nel corso della procedura.

I pazienti rimangono in osservazione per circa due ore e dimessi senza prescrizione di terapia.

Il primo follow-up ecografico e Color Doppler è programmato a 1 mese, studiando ecoge-

nicità, ecostruttura e margini della lesione indotta, flusso intra e perinodulare e volume del nodulo; a 3, 6 e 12 mesi il follow-up ecografico è associato a valutazione del profilo ormonale ed esame clinico palpatorio, con valutazione dei sintomi compressivi secondo un punteggio soggettivo (score dei sintomi compressivi ed estetici secondo una scala da 0 a 10). La deviazione tracheale è valutata con esame radiologico convenzionale a 12 mesi. I dati pubblicati hanno dimostrato come pazienti affetti da gozzo con sintomi compressivi (solitamente anziani e con aumentato rischio operatorio) possano ottenere importanti benefici dalla terapia ablativa con radiofrequenza dopo un solo o più trattamenti, sia nella patologia normofunzionante che in quella iperfunzionante.

La riduzione di volume è particolarmente evidente già 30-60 giorni dopo la procedura ablativa, con un miglioramento sensibile fino alla scomparsa della sintomatologia compressiva e, quasi sempre, dell'iperfunzione nei noduli di dimensioni minori.

Bibliografia essenziale

1. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid Nodules and Related Symptoms Are Stably Controlled Two Years After Radiofrequency Thermal Ablation. *Thyroid* 2009, 19: 3.
2. Deandrea M, Limone P, Basso E, et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 2008, 34: 784-91.
3. Spiezia S, Garberoglio R, Di Somma C, et al. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55: 1478-9.
4. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003, 13: 941-7.

5. Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol* 1998, 27 Suppl 2: S200-6.
6. Spiezia S, Cerbone G, Assanti AP, et al. Power Doppler Ultrasonographic assistance in percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2000, 19: 39-46.
7. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, et al. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 1999, 22: 752-9.
8. Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. *Trends Endocrinol Metab* 1998, 5: 365-9.
9. Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, et al. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997, 7: 235-9.

Casi clinici

Filomena Graziano

Dipartimento di Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

La maggioranza dei tumori della tiroide è trattata con successo con la terapia chirurgica seguita dalla somministrazione di ¹³¹I. Esiste tuttavia un ridotto numero di tumori tiroidei (carcinomi scarsamente differenziati, midollari e anaplastici) che ha un'evoluzione più aggressiva ed una prognosi peggiore. In questi pazienti diviene essenziale il controllo locale della malattia, finalizzato al salvataggio delle vie aeree e digestive. Purtroppo la malattia può essere non resecabile nelle forme avanzate e nelle recidive locali non in grado di captare il radioiodio. L'approccio terapeutico in questi casi deve essere multidisciplinare e dovrebbe avere come obiettivo il miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita del paziente. Gli strumenti tradizionali sono stati finora rappresentati dalla radioterapia esterna unita alla chemioterapia e al trattamento endoscopico delle vie aeree.

Viene discusso in questa sessione il caso clinico di una donna di 63 anni, in discrete condizioni generali, anche se affetta da cirrosi epatica, portatrice di gozzo nodulare normofunzionante da molti anni. La tumefazione tiroidea mostrava un incremento progressivo negli ultimi mesi con comparsa graduale di costrizione locale e disfagia.

L'ecografia del collo evidenziava una formazione nodulare ipocogena a margini mal defi-

niti, ad ecostruttura disomogenea con focolai di degenerazione calcifica, a carico del lobo tiroideo destro (56x35x32 mm).

Il profilo ormonale e l'assetto autoanticorpale tiroidei erano nei limiti (TSH 1.29 mcUI/ml, FT3 3.77 pg/ml, FT4 7.25 pg/ml, Tg 28.0 ng/ml, TgAb 30.0 UI/ml, TPOAb 7.00 UI/ml), mentre la calcitonina e il CEA risultavano elevati (calcitonina 629 pg/ml, CEA 266.9 pg/ml).

Veniva eseguito un esame citologico da agoaspirato che poneva diagnosi di malignità con reperto morfologico compatibile con carcinoma midollare e immunocitochimica positiva per CEA e calcitonina e negativa per Tg.

Lo studio RMN del collo rilevava la presenza di voluminosa formazione comprimente e dislocante la trachea, che appariva probabilmente infiltrata, e la presenza di linfonodi aumentati in sede laterocervicale e mediastinica.

Lo studio endoscopico delle vie aeree mostrava marcata compressione con stenosi della trachea senza evidenza di lesioni vegetanti endoluminali.

Il dosaggio delle catecolamine, del PTH, della calcemia e delle metanefrine urinarie risultava nei limiti.

Pur in considerazione dell'avanzato impegno locale, la paziente veniva quindi inviata all'intervento chirurgico. La neoplasia risultava

tuttavia non resecabile e veniva eseguita biopsia chirurgica che confermava la diagnosi citologica. La coesistenza di epatopatia avanzata non consentiva l'inserimento in trial sperimentale di target terapia. Dopo 2 mesi, in seguito alla comparsa di diarrea con dolori crampiformi e vampate di calore, veniva eseguita una nuova

TC di collo e mediastino che mostrava una patologia in lenta ulteriore evoluzione.

Quesiti da discutere con la platea:

1. Quali ulteriori indagini eseguire?
2. Quali misure per il salvataggio delle vie aeree?
3. Quali ulteriori provvedimenti adottare?

Ruolo attuale e prospettive future

Enrico Papini

Dipartimento di Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

I carcinomi scarsamente differenziati ed i carcinomi midollari della tiroide possono avere comportamento aggressivo e le loro recidive locali o metastasi a distanza sono in genere non responsive alla terapia con radioiodio e scarsamente controllate dalla radioterapia esterna. Varie procedure mini-invasive guidate da immagini sono state considerate al fine di indurre una citoriduzione clinicamente significativa di lesioni tiroidee benigne o maligne: iniezione percutanea di etanolo (PEI), ablazione laser percutanea (PLA), ablazione con radiofrequenza (RFA), ablazione con freddo (Cryoablation), ultrasuoni focalizzati (HIFU) e microonde (MW). Sulla base delle iniziali evidenze disponibili, la PLA può essere impiegata per indurre una rapida citoriduzione della massa neoplastica in caso di recidive cervicali di neoplasie tiroidee o di neoplasie primitive non suscettibili di exeresi chirurgica. L'ablazione laser è seguita dal miglioramento dei sintomi compressivi locali, dalla attenuazione della produzione ormonale – se presente – e dalla riduzione del volume di tessuto neoplastico prima di un successivo trattamento palliativo tradizionale.

La PLA e la RFA appaiono procedure promettenti, perché efficaci e ben tollerate, per il trattamento palliativo di metastasi epatiche e scheletriche di tumori tiroidei ed endocrini in pazienti a rischio chirurgico o inoperabili. L'ablazione termica è seguita dalla rapida ri-

duzione del dolore (ove presente) e dal temporaneo miglioramento del performance status. Studi clinici riguardanti l'impiego di cryoablation, HIFU e MW nelle neoplasie tiroidee non sono ancora disponibili o sono insufficienti a raccomandarne l'uso nella pratica clinica. Attualmente il maggior limite all'impiego di routine delle procedure ablative è l'impossibilità di un accurato monitoraggio in real-time con ultrasuoni dell'area di necrosi e dei margini del danno tissutale. In considerazione della vicinanza e, talora, del coinvolgimento di strutture vitali, le procedure mini-invasive in ambito oncologico endocrino dovrebbero essere eseguite soltanto da operatori dotati di particolare esperienza nel settore.

Le procedure ablative sotto guida di immagini possono essere efficacemente combinate con la radioterapia esterna, la terapia radiocettoriale, la chemioterapia o la target therapy come parte di un approccio terapeutico multimodale alla gestione clinica del carcinoma avanzato tiroideo al fine di consentire una migliore qualità della vita e di migliorare la prognosi dei pazienti. Studi controllati prospettici consentiranno in futuro di stabilire con maggior sicurezza l'efficacia clinica ed il rapporto rischio-beneficio di queste procedure e di definire l'opportunità di un loro impiego precoce nelle neoplasie endocrine non suscettibili di exeresi chirurgica ed in fase di progressione.

Aula Gialla 1

Opzioni terapeutiche nell'iperparatiroidismo primitivo

La sorveglianza clinica

Laura Gianotti*SC Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S. Croce e Carle, Cuneo*

La paratiroidectomia è l'unica terapia risolutiva dell'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) e va sempre proposta nei pazienti con i sintomi classici o con le complicanze della malattia. Il cambiamento del profilo clinico della malattia, che da sintomatica si è progressivamente trasformata in malattia asintomatica e di riscontro occasionale, ha però indotto a ridefinire l'atteggiamento terapeutico. Già dal 1990, anno della Prima Consensus sul Management del PHPT asintomatico, venne introdotto il concetto di sorveglianza clinica nel PHPT ad espressione paucisintomatica. I primi studi osservazionali sull'andamento clinico del PHPT asintomatico non operato indicavano una sostanziale stabilità della malattia ed una scarsa progressione delle complicanze, anche se è pur vero che circa 1/3 dei pazienti nelle varie casistiche mostrava una progressione del danno osseo, mentre i pazienti operati mostravano un recupero della densità minerale ossea (1-3). Il più lungo studio prospettico di follow-up sul PHPT asintomatico durato sino a 15 anni e recentemente pubblicato (3) evidenzia un progressivo declino della massa ossea, in particolare a livello corticale, anche a distanza di oltre 10 anni dalla diagnosi, ponendo l'attenzione sull'importanza della sorveglianza densitometrica anche a lungo termine. Anche i dati sull'aumento della mortalità cardiovascolare del PHPT non operato non sono incoraggianti, così come l'evidenza che alcuni sintomi aspecifici, quali depressione, astenia, apatia e disturbi del sonno, persistano nel tempo e regrediscano solo dopo la terapia chirurgica. Gli sforzi delle società scientifiche si sono pertanto concentrati nel definire i vantaggi e individuare i criteri della sorveglianza clinica nel PHPT asintomatico

(4). Non tutte le società scientifiche sono in linea con questa condotta: le linee guida proposte dall'AAE-AAES (5) propongono ad esempio la paratiroidectomia come unica terapia curativa e risolutiva del PHPT anche nella forma asintomatica, con un rapporto favorevole sia in termini di costo-efficacia che di sicurezza. Laddove si presentino casi di PHPT inoperabile o nei pazienti che rifiutino l'intervento è evidente però la necessità della sorveglianza clinica giovanandosi della terapia medica. Il recente Workshop sul Management del PHPT asintomatico (6) si è posto l'obiettivo di riconsiderare e aggiornare le indicazioni fornite nella Consensus del 2002 (2), alla luce delle nuove evidenze. È stato confermato che la sorveglianza clinica e la terapia medica possono costituire una valida opzione in taluni pazienti con PHPT asintomatico, in particolare nei soggetti che non presentino ipercalcemia significativa, non abbiano una riduzione della clearance creatinica <60 ml/min, abbiano più di 50 anni di età ed infine non presentino un deficit densitometrico significativo e/o non abbiano in anamnesi una frattura da fragilità. La sorveglianza clinica va attuata annualmente mediante la misurazione della calcemia e della creatinemia, mentre la densitometria ossea è consigliata ogni 12-24 mesi e mirata a tutti i siti (colonna lombare, collo femorale e radio ultradistale). Dalle nuove indicazioni del III Workshop viene esclusa la misurazione della calciuria, sia come criterio per la scelta terapeutica sia come criterio per il follow-up.

Bibliografia essenziale

1. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial

- of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 5415-22.
- Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3114-21.
 - Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3462-70.
 - Bilezikian JP, Potts Jr JT, El-Hajj Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 5353-61.
 - The American Association of clinical endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice* 2005, 11: 49-54.
 - Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 335-9.

Trattamento chirurgico

Marco Boniardi

SC di Chirurgia e Laparoscopia, Ospedale Niguarda Ca' Granda – Milano

Nell'iperparatiroidismo primario (IPP) sintomatico e nelle forme asintomatiche che rispondono ai criteri del Third International Workshop la terapia chirurgica viene considerata ancora oggi il trattamento di scelta di questa affezione. Fino alla fine degli anni '90 l'intervento chirurgico veniva eseguito secondo la tecnica tradizionale: un'ampia incisione, l'esplorazione cervicale con ricerca delle quattro ghiandole, la rimozione delle paratiroidi patologiche nel caso dell'adenoma singolo o doppio, l'exeresi 7/8 nelle forme di iperplasia. Questo approccio ha garantito un'ampia percentuale di successo (circa il 95%).

Più recentemente, con l'avvento della **chirurgia mini-invasiva** endoscopica si sono rese disponibili nuove tecnologie, che hanno permesso di applicare gli stessi criteri di "minor trauma operatorio" anche in ambito endocrino ed in particolare nel trattamento dell'IPP. Ai progressi in campo chirurgico si sono associati un affinamento delle indagini di localizzazione (Ecografia, Scintigrafia paratiroidea) e la dispo-

nibilità del dosaggio intraoperatorio con metodo rapido del PTH, che consente di verificare il successo della procedura al termine dell'intervento stesso.

Le tecniche mini-invasive, caratterizzate da una cervicotomia della lunghezza di 1.5-2 cm e da una dissezione focalizzata sulla sede della paratiroide patologica, si sono progressivamente imposte come la tecnica elettiva e costituiscono oggi il 60-70% degli interventi di paratiroidectomia per IPP primario.

La **chirurgia tradizionale** conserva tuttavia una precisa indicazione nei casi in cui le indagini strumentali di localizzazione siano risultate negative, nei pazienti con gozzo di cui sia stata programmata l'exeresi e nelle forme di iperplasia.

I presupposti quindi per attuare una paratiroidectomia mini-invasiva sono la positività dell'imaging preoperatorio e la disponibilità del dosaggio del PTH con metodo rapido.

Gli aspetti più interessanti di questo approccio, oltre all'indiscutibile vantaggio estetico, sono rappresentati dalla riduzione del dolo-

re post-operatorio, dalla possibilità di eseguire l'intervento anche in anestesia locale e con ricovero breve (day- o one-day surgery).

Sono state proposte tecniche chirurgiche diverse: endoscopica con accesso centrale, laterale o ascellare (in Giappone), radioimmunoguidata o **video-assistita**. Quest'ultima, introdotta da Miccoli, ha riscosso maggiore successo ed ha avuto da subito ampia diffusione per la minore complessità della procedura e per la possibilità di esplorare con la stessa incisione entrambe le logge tiroidee. La tecnica prevede una incisione sovragiugulare di 1.5-2 cm, l'utilizzo di una videocamera e di un set di strumenti di dissezione (spatole e retrattori) con i quali l'adenoma paratiroideo viene individuato, separato dalle strutture circostanti e rimosso.

Nella **paratiroidectomia radioimmunoguidata** la ricerca dell'adenoma è invece guidata da una sonda in grado di rilevare il segnale radioattivo emesso dal tessuto paratiroideo patologico. Presupposto indispensabile per il suo impiego è la capacità di captazione da parte dell'adenoma del radiofarmaco somministrato al paziente alcune ore prima dell'intervento. Si tratta di una metodica particolarmente utile nei reinterventi per IPP recidivo o persistente, o nei casi in cui sia già stata attuata una tiroidectomia, dove le aderenze postoperatorie possono rendere la dissezione chirurgica difficoltosa e ad alto rischio di lesione del nervo ricorrente.

La chirurgia mini-invasiva delle paratiroidi, a più di 10 anni dalla sua introduzione, ha dimostrato di poter garantire le stesse percentuali di successo della chirurgia tradizionale con un'incidenza di complicanze del tutto sovrapponibile.

È ipotizzabile che in futuro, se la chirurgia manterrà un ruolo di primo piano nella cura dell'iperparatiroidismo primario, una maggiore accuratezza degli esami di localizzazione ed il progresso tecnologico della strumentazione operatoria possano rendere ancora più estensivo l'utilizzo delle tecniche mini-invasive e possano inoltre portare ad un ampliamento delle indicazioni al trattamento chirurgico.

Bibliografia essenziale

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 335-9.
2. Miccoli P, Berti P, Materazzi G. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol* 2003, 29: 188-90.
3. Boniardi M. Chirurgia miniinvasiva della tiroide e delle paratiroidi. AME (Associazione Medici Endocrinologi) News Collection 2006 (settembre), pp. 57 - 63.

Opzioni terapeutiche nell'iperparatiroidismo primario: terapia farmacologica

Claudio Marcocci

Dipartimento di endocrinologia e metabolismo, Università di Pisa

L'obiettivo della terapia dell'iperparatiroidismo primario (PHPT) è quello di normalizzare i livelli di calcio e PTH circolanti e di ottenere la regressione delle manifestazioni cliniche conseguenti all'ipercalcemia ed all'eccesso di PTH. La paratiroidectomia è il solo intervento terapeutico curativo e in mani esperte ha

successo in circa il 90-95% dei casi. La terapia medica attualmente disponibile si basa sull'uso "off-label" dei bisfosfonati, degli estrogeni e del raloxifene; recentemente è stato approvato l'impiego in casi selezionati del cinacalcet, un calcimimetico di 2° generazione (1).

Bisfosfonati. L'alendronato è il bisfosfona-

to maggiormente utilizzato. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'alendronato normalizza i marcatori di rimodellamento osseo, laddove aumentati, e aumenta la massa ossea a livello lombare e femorale. Generalmente non si osservano variazioni significative dei livelli di calcio e PTH (2).

Estrogeni e raloxifene. Gli estrogeni hanno un effetto benefico sulla massa ossea in donne in età post-menopausale affette da PHPT, accompagnato da una riduzione dei marcatori di rimodellamento osseo. Analogamente all'alendronato non si osservano variazioni dei livelli sierici di calcio ionizzato e PTH (3). L'effetto sulla massa ossea a livello assiale è sovrapponibile a quello osservato dopo la paratiroidectomia. Uno studio ha valutato l'effetto a breve termine del trattamento con raloxifene per 2 mesi in donne di età postmenopausale affette da PHPT. Il calcio totale diminuiva maggiormente nelle donne trattate con raloxifene rispetto al placebo, senza differenze nei livelli di PTH tra i due gruppi. I soli dati disponibili relativamente agli effetti del raloxifene sulla massa ossea indicano che questo trattamento era in grado di arrestare la perdita di massa ossea osservata nell'anno precedente.

Calcimimetici. Il cinacalcet è un modulatore allosterico del recettore del calcio, in grado di sensibilizzare il recettore all'effetto inibitorio del calcio. Il cinacalcet è efficace nel ridurre i livelli di calcio circolante in varie tipologie di pazienti con PHPT moderato, grave e nei pazienti con carcinoma delle paratiroidi. L'efficacia del cinacalcet è stata dapprima documentata in pazienti con ipercalcemia lieve-moderata (>12.5 mg/dl) in uno studio randomizzato vs placebo della durata di un anno e confermata in una estensione di questo studio fino a 5 anni (4). Nella maggior parte dei casi si è osservata la normalizzazione per tutta il periodo di osservazione dei valori della calcemia, mentre è stata evidenziata solo una modica riduzione del PTH. Non si sono osservate significative variazioni della massa ossea. L'efficacia del cinacalcet è stata confermata anche in pazienti con PHPT severo (calcemia > 12.5 mg/dl) persistente dopo paratiroidectomia o con controindicazioni all'intervento (5). Si è osservata una riduzione di almeno 1 mg/dl della calcemia in 15/17

pazienti trattati. I risultati di questo studio hanno portato alla registrazione da parte dell'EMA del "cinacalcet nei pazienti con PHPT che dovrebbero essere indirizzati alla paratiroidectomia sulla base dei livelli di calcio (in accordo alle linee guida) ma nei quali l'intervento è controindicato o clinicamente non appropriato".

Considerazioni conclusive. Da quanto sopra riportato emerge che nessuno dei trattamenti medici attualmente disponibili è in grado di controllare in modo completo le manifestazioni cliniche di PHPT. Pertanto, la scelta dell'uno e/o dell'altro presidio terapeutico dovrà essere fatta in base al tipo di manifestazione clinica che ci si propone di influenzare (cinacalcet nel caso dell'ipercalcemia; alendronato o estrogeni nel caso della ridotta massa ossea). In particolari casi si potrebbe anche considerare l'uso simultaneo di ambedue gli approcci terapeutici.

Bibliografia essenziale

1. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 373-81.
2. Khan A, Bilezikian JP, King AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3319-25.
3. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000, 160: 2161-66.
4. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 135-41.
5. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2766-72.

Le indicazioni delle linee guida: sono conclusive?

Andrea Frasoldati

SC Endocrinologia – Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Le indicazioni per una corretta gestione del paziente con iperparatiroidismo primitivo (pHPT) sono state oggetto negli ultimi anni di un vivace dibattito, alimentato dall'emergere di alcune consistenti evidenze cliniche. Da un lato, non mancano elementi a favore di una gestione di tipo conservativo, quali ad esempio: a) la quota crescente di pazienti diagnosticati con malattia asintomatica e b) l'apparente stabilità clinica e biochimica che una percentuale significativa di tali pazienti presenta nel *follow-up* di medio-lungo periodo. Sul fronte opposto, l'opzione chirurgica appare favorita anche nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo asintomatico per le seguenti ragioni: a) tecniche di intervento mirate caratterizzate da ridotta invasività e bassissima morbilità; b) elevata efficacia, garantita dall'*imaging* pre-operatorio sempre più accurato e dalla disponibilità del dosaggio del PTH intra-operatorio. Inoltre, il concetto stesso di pHPT asintomatico è per molti aspetti *sub-iudice*, alla luce dei molti dati che riportano la presenza di disfunzioni cardiologiche e psico-cognitive subcliniche. Si è in tal modo alimentata una sorta di dualismo concettuale, efficacemente sintetizzato dalla metafora del pendolo, e dal suo periodico oscillare verso l'uno o l'altra delle due posizioni (*asymptomatic hyperparathyroidism, is the pendulum swinging back?*). Tale dualismo ha inoltre stimolato il fiorire di numerosi e interessanti studi prospettici o retrospettivi deputati a confrontare gli effetti clinici e anche economici dell'approccio chirurgico e di quello medico-osservazionale.

La sintesi delle evidenze a tutt'oggi disponibili è racchiusa nelle conclusioni del *workshop* di Orlando (2008) e che possiamo schematicamente tentare di riassumere nei seguenti punti.

- La chirurgia mantiene a pieno titolo il proprio ruolo di terapia risolutiva del pHPT, e come tale è sempre raccomandabile anche nel paziente asintomatico, in quanto in gra-

do di prevenire l'insorgere di manifestazioni cliniche (osteoporosi).

- La scelta a favore del monitoraggio medico deve fondarsi sulla base di precisi parametri di severità della malattia e di una accurata strategia di sorveglianza. In linea generale, i dati disponibili circa la storia naturale della malattia asintomatica, indicativi di una stabilità biochimica e clinica duratura (rispettivamente pari a periodi di 12 e 8 anni), ma non infinita nella maggior parte dei pazienti, consentono di formulare una raccomandazione preferenziale per l'opzione chirurgica.
- Il trattamento chirurgico standard dell'iperparatiroidismo è attualmente rappresentato dall'identificazione e dall'escissione della sola paratiroide patologica (la malattia è unghiandolare in almeno l'85-90% dei casi), confermata in corso di intervento dalla caduta dei livelli circolanti di PTH. Non esiste una singola modalità di *imaging* pre-operatorio raccomandata sulle altre: di fatto, ecografia e scintigrafia condividono il ruolo di indagini di primo livello, con TC, RM, PET e angiografia selettiva a svolgere un ruolo ancillare. I risultati della chirurgia, in termini di efficacia e bassa morbilità, dipendono naturalmente dall'esperienza dell'operatore e più in generale dell'equipe multidisciplinare che ha in gestione il caso a partire dalla stessa fase diagnostica; non vengono tuttavia fissati criteri espliciti per definire cosa si intenda per chirurgo esperto e quali *facility* diagnostiche debbano essere irrinunciabilmente a disposizione di un centro affinché possa definirsi qualificato.
- Sono candidabili ad una gestione conservativa i pazienti che rispondano ai seguenti requisiti: a) livelli di calcemia che non oltrepassino di oltre 1 mg/dl il range di normalità; b) clearance della creatinina ≥ 60

mg/dl; c) T score (Z score nelle donne in età pre-menopausale e negli uomini < 50 anni) ≥ -2.5 a livello di tutti i siti esaminati (rachide lombare, anca, collo femorale o terzo distale del radio) e anamnesi negativa per fratture da fragilità ossea; d) età > 50 anni.

- I pazienti non avviati all'intervento chirurgico devono ricevere un'adeguata supplementazione di vitamina D (target: livelli sierici di 25 OH vitamina D corrispondenti a 20 ng/ml) e devono ricevere una dieta senza restrizioni di calcio.
- Non si dispone attualmente di opzioni farmacologiche in grado di fornire nel lungo periodo risultati sovrapponibili a quelli della chirurgia. Due concetti devono essere sottolineati: il trattamento con alendronato del paziente con pHPT è in grado di migliorare in misura significativa i dati densitometrici ossei, senza tuttavia produrre effetti significativi sul controllo della calcemia; viceversa il cinacalcet è efficace nel ridurre ed eventualmente normalizzare la calcemia, senza conseguire risultati sulla BMD.

Al di là dei *cut-off* proposti per alcune variabili di tipo numerico (calcemia, creatininemia, BMD), suscettibili nel corso degli anni futuri di eventuali revisioni e aggiustamenti, le indicazioni scaturite dal *workshop* di Orlando hanno l'indubbio merito di riproporre il dibattito sulla gestione dell'iperparatiroidismo asintomatico alla luce delle evidenze cliniche più significative degli ultimi cinque anni, con l'apprezzabile intento di superare taluni dogmatismi ancora radicati al volgere del millennio, portando il confronto sul terreno della prassi clinica. Due brevi annotazioni di commento:

1. Nell'esperienza clinica comune, l'*imaging* condiziona la scelta della chirurgia. Nella nostra realtà, ecografia e scintigrafia vengono richieste (nel caso dell'ecografia, spesso direttamente eseguite) dall'endocrinologo nella fase di inquadramento clinico del paziente e non sono subordinate all'indicazione chirurgica. Di fatto, la positività degli studi di *imaging* aumenta la propensione

alla soluzione chirurgica, non soltanto da parte del clinico, ma dello stesso paziente; viceversa, quando l'*imaging* non è dirimente, il paziente asintomatico tende a rinviare l'ipotesi chirurgica, anche quando i criteri per la strategia conservativa sopra elencati non sono appieno rispettati.

2. I *proceedings* di Orlando per la prima volta propongono una strategia di trattamento medico del pHPT, discutendone modalità, limiti ed obiettivi in modo organico; inoltre viene richiamata l'importanza di un'adeguata supplementazione di vitamina D al paziente con pHPT, proscritta fino al recente passato: è auspicabile che nei prossimi anni, divengano accessibili studi sempre più consistenti e controllati relativi ai risultati dei diversi trattamenti farmacologici, aiutando a definirne ruolo ed timing più appropriati.

Bibliografia essenziale

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, on behalf of the third International Workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 335-9.
2. Farford B, Presutti RG, Moraghan. Non surgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2007, 82: 351-5.
3. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery versus surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3114-21.
4. Siminoski K. Asymptomatic hyperparathyroidism: Is the pendulum swinging back? *CMAJ* 2000, 163: 173-5.
5. El-Hajj Fuleihan G. Hyperparathyroidism: Time to Reconsider Current Clinical Decision Paradigms? *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3302-4.



Casi clinici

Vincenzo Giammarco

UOSD Endocrinologia, Ospedale S.Spirito - ASL RME, Roma

Dinner Symposia

19.15 - 20.45

Aule Blu 1

Osteoporosi: chi e come trattare

Chi trattare

Roberto Cesareo

Ospedale "S.M. Goretti" Latina

La riduzione del rischio di frattura è l'obiettivo principale da raggiungere nel trattamento del paziente con osteoporosi. Vi sono dati incontrovertibili che al di sotto di determinati valori la **densitometria ossea** con tecnica di assorbimento a raggi X (**DEXA**) presenta elevata specificità nel selezionare i pazienti osteoporotici meritevoli di trattamento medico. La DEXA rappresenta quindi il test diagnostico di riferimento per valutare il rischio di osteoporosi e di frattura, così come la misurazione della pressione arteriosa costituisce l'esame valutativo più corretto per diagnosticare la presenza di ipertensione ed il rischio di patologia cerebrovascolare.

Tuttavia, l'osteoporosi è una patologia multifattoriale e alla sua base sottendono svariati fattori di rischio, alcuni dei quali indipendenti dalle modificazioni della massa ossea. Questo è uno dei motivi che spiega il fatto per cui circa il 40% dei pazienti da sottoporre a trattamento non presenta valori densitometrici nel range di riferimento dell'osteoporosi. Inoltre la maggior parte dei pazienti sottoposti a valutazione diagnostica è affetta da osteopenia e quindi, in termini assoluti, il maggior numero di fratture si rileva proprio in questa categoria di rischio. Quindi, nonostante l'elevata specificità, la DEXA si caratterizza per una bassa sensibilità. Una serie numerosa di studi clinici ha rilevato che l'accuratezza della valutazione diagnostica del paziente da sottoporre a trattamento medico

aumenta, associando l'insieme di svariati fattori di rischio clinici con l'esame densitometrico. Tutti questi studi, tuttavia, si sono limitati a segnalare una serie di fattori di rischio caratterizzati da dubbie correlazioni, in termini di evidente-based medicine (EBM), con il reale rischio fratturativo e spesso selezionati su un gruppo limitato di soggetti e quindi non estendibili ad una coorte estesa di pazienti.

Lo studio **FRAX** (Fracture Risk Assessment tool) è un algoritmo diagnostico elaborato da "meganalisi" di dati epidemiologici su diverse popolazioni di etnia europea condotte da un team del WHO (World Health Organization), dirette da JA Kanis. Esso permette di calcolare la probabilità di incorrere in una frattura a 10 anni sulla base di fattori di rischio clinici, in presenza ma anche in assenza dell'esame densitometrico. Quindi la forza del FRAX rispetto ai precedenti algoritmi diagnostici è quello di avere inserito fattori di rischio clinici desunti da studi di tipo metanalitico e che presentano il grado più elevato di evidenza scientifica nella loro correlazione con il rischio fratturativo. Tuttavia, il suddetto algoritmo si presta anch'esso a delle valutazioni critiche. In particolare:

- le variabili esaminate sono di tipo dicotomico;
- non valuta, nel caso delle fratture vertebrali, il peso, in termini di rischio fratturativo, del numero e del grado delle fratture vertebrali prevalenti;

- esclude altri noti fattori di rischio che presentano documentate evidenze scientifiche circa la loro correlazione con un aumentato indice fratturativi;
- non valuta l'entità della terapia cortisonica prescritta;
- non "prende in esame", nell'ambito di un eventuale aumento del rischio fratturativo, le cause secondarie di osteoporosi, eccetto l'artrite reumatoide, ed, in particolare, non valuta il peso di altre cause note di osteoporosi (iperparatiroidismo primitivo, sindrome di Cushing, ecc);
- sovrastima alcuni dei fattori di rischio esaminati, come ad esempio il body mass index (BMI);
- infine non consente, ragionando almeno in termini di EBM, di estrapolare, tout-court, quale sia il trattamento farmacologico corretto una volta individuata la soglia di rischio fratturativo;
- noi riteniamo che sarà molto improbabile elaborare un algoritmo diagnostico "ideale", in grado di selezionare con elevata accuratezza quale sia il paziente candidato al

trattamento medico, ma ciò che il FRAX deve insegnare a chiunque si approcci al trattamento della patologia osteoporotica è quello di trattare il paziente globalmente, nell'interezza del suo rischio fratturativi, e non in base ai soli dati densitometrici come purtroppo per anni è stato fatto, con il rischio frequente di incorrere in una sottostima ma anche a volte in una sopravvalutazione della reale percentuale di pazienti da trattare.

Bibliografia essenziale

1. Siris ES, et al. Bone Mineral Density thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. Arch Intern Med 2004, 164: 1108-12.
2. Kanis JA, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008, 19: 399-428.
3. Kanis JA, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the from the UK. Osteop Int 2008, 19: 385-397.

Antiriassorbitivi e anabolizzanti a confronto

Michele Zini

SC Endocrinologia - Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Alendronato. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia del farmaco, che presenta anche un buon profilo di tollerabilità. Questi trial sono stati assemblati in diverse meta-analisi di ottimo livello qualitativo, che dimostrano in via definitiva l'efficacia dell'alendronato nel ridurre di circa la metà l'incidenza di nuove fratture nei pazienti trattati rispetto alla popolazione di controllo. Tali evidenze sono state recepite da tutte le linee-guida, che ritengono l'alendronato il farmaco di prima scelta nella terapia dell'osteoporosi. L'effetto collaterale maggiore è di tipo gastro-esofageo, che a volte costringe il paziente a sospendere il trattamento. L'ambito di utilizzo dell'alendronato è molto vasto: go-

de della più vasta base di evidenza scientifica, non c'è limite di età, è efficace in terapia e in prevenzione primaria e secondaria, ed è validato e riconosciuto SSN anche per l'utilizzo nel maschio.

Risedronato. L'efficacia clinica di risedronato e alendronato è quantitativamente sovrapponibile, anche se non sono stati effettuati studi comparativi. La tollerabilità è ottima, e anche i sintomi gastro-esofagei sarebbero meno frequenti rispetto ad alendronato. Per queste ragioni il risedronato rappresenta un presidio di documentata efficacia e non può essere considerato di seconda scelta rispetto all'alendronato, ma è anch'esso di prima scelta nel trattamento

dell'osteoporosi ed eventualmente subordinato all'alendronato solo per la minore quantità di dati scientifici.

Ibandronato. Il farmaco viene proposto in formulazione orale di 150 mg a somministrazione mensile. Il limite maggiore del farmaco è che la sua efficacia è limitata alle fratture vertebrali, con effetti significativi sulle fratture non vertebrali solo nelle pazienti ad alto rischio. Rappresenta comunque una valida opzione terapeutica.

Zoledronato. È stato proposto in somministrazione endovenosa annuale (5 mg) ed è risultato efficace già dopo un anno dalla prima somministrazione. Il profilo di tollerabilità appare peraltro non ottimale, in particolare per quanto riguarda l'insorgenza di fibrillazione atriale e di transitoria riduzione della funzione renale nei pazienti trattati rispetto al placebo. Inoltre, nonostante nel trial Horizon non siano stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola, lo zoledronato è il principale imputato per questa complicanza, sia pure prevalentemente in patologie diverse dall'osteoporosi (mieloma multiplo, metastasi ossee). È peraltro possibile che la rilevanza clinica di questo effetto collaterale sia stata sovrastimata. Lo zoledronato costituisce un'importante novità nel trattamento della osteoporosi. Il suo ruolo deve però ancora essere definito con precisione.

Ranelato di stronzio. È in grado di ridurre il rischio relativo di fratture vertebrali del 41% a 3 anni, e di una proporzione minore ma pur sempre statisticamente significativa (16%) anche delle fratture non vertebrali. La tollerabilità è buona, con effetti collaterali di entità modesta (nausea, diarrea).

Teriparatide e PTH. Quando il PTH viene somministrato a basse dosi e con modalità pulsatile, l'effetto anabolizzante prevale sull'effetto di riassorbimento, con bilancio osseo netto positivo. Sono disponibili dati che dimostrano l'efficacia del teriparatide nel ridurre il numero di nuove fratture, sia vertebrali che non vertebrali. Tenuto conto che questi risultati sono stati ottenuti in pazienti in prevenzione secondaria, il farmaco trova il suo ambito di utilizzo nei casi clinicamente gravi. Il teriparatide è somministrato per via parenterale ed ha costi elevati.

Estrogeni. Il capitolo della terapia sostitutiva della menopausa è stato completamente rivisto, e in buona parte sovvertito, dalla pubblicazione dello studio WHI-Women Health Initiative del 2002. Ad oggi non si può ritenere che gli estrogeni abbiano un ruolo quando l'obiettivo primario sia la terapia dell'osteoporosi.

Raloxifene. Il raloxifene ha un effetto protettivo sulle fratture vertebrali. Il limite maggiore è l'assenza di efficacia sulle fratture non vertebrali. Questo farmaco rimane comunque valido, anche se la disponibilità di farmaci efficaci in tutti i distretti limita di fatto il numero di pazienti candidati al raloxifene.

Denosumab. Il trial FREEDOM ha fornito evidenza convincente dell'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-RANKL denosumab nel trattamento dell'osteoporosi. Alla dose di 60 mg s.c. ogni 6 mesi il denosumab ha ridotto le fratture vertebrali del 68% rispetto al placebo, le fratture di anca del 40%, e le fratture non vertebrali del 20%. Con un buon profilo di tollerabilità, questo farmaco rappresenta la maggiore novità prossimamente disponibile nel campo della terapia dell'osteoporosi.

Vitamina D. Il ruolo della vitamina D nel trattamento dell'osteoporosi sembra essere quello di facilitare e consentire la piena efficacia del trattamento con bisfosfonati, e una adeguata supplementazione di vitamina D va assicurata a tutti i pazienti.

Conclusioni per l'utilizzo dei farmaci nella pratica clinica. I farmaci ai quali ricorrere di base sono alendronato, risedronato, ibandronato, ranelato di stronzio e teriparatide. Questi farmaci consentono di fornire risposte qualitativamente valide e supportate da buone evidenze scientifiche alla gran parte delle situazioni cliniche:

- alendronato: è il farmaco di riferimento, di prima scelta nella maggior parte delle situazioni;
- risedronato: la sua efficacia può essere ritenuta sovrapponibile a quella dell'alendronato, ed è a sua volta di prima scelta, ma, essendo di più recente sintesi, dispone di evidenza scientifica quantitativamente minore;

- ibandronato: la somministrazione mensile può risultare utile nei pazienti con scarsa compliance. L'efficacia sulle fratture non vertebrali è dubbia, e forse è limitata alle pazienti ad alto rischio;
- ranelato di stronzio: nei casi di non risposta, intolleranza o controindicazione ad alendronato o risedronato, vi si può ricorrere;
- teriparatide: casi gravi di crolli vertebrali multipli in pazienti in terapia con bisfosfonati si possono giovare di questo trattamento.

L'integrazione con calcio e soprattutto con vitamina D è sempre raccomandata, unitamente alle opportune modificazioni della dieta e dello stile di vita. In Italia la prescrizione a carico SSN dei farmaci per l'osteoporosi è regolata dalla nota 79, alla quale si rimanda per i dettagli.

Bibliografia essenziale

1. Black DM, et al. HORIZON pivotal trial. *N Engl J Med* 2007, 356: 1809-22.
2. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361: 818-20.
3. Gillespie WJ, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2001, Issue 3.
4. Bone HG, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004, 350: 1189-99.
5. Cranney A, et al. Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women. *Endocr Rev* 2002, 23: 508-16.
6. Cranney A, et al. Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Endocr Rev* 2002, 23: 517-23.
7. Miller PD, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 1315-22.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288: 321-33.

Scelta della terapia e follow-up

Alfredo Scillitani

U.O. di Endocrinologia, San Giovanni Rotondo

La scelta della terapia dell'osteoporosi dipende da una serie di variabili, alcune legate alla malattia (forma primitiva o secondaria, gravità) altre al paziente (età, condizioni economiche, malattie associate).

Ferme restando le considerazioni appena fatte, la terapia deve sempre includere calcio e vitamina D. Quest'ultima, se assunta a dosaggio adeguato (> 800 U/die) ridurrebbe il rischio di frattura del collo del femore del 20%. Se ci troviamo di fronte ad una osteoporosi secondaria (tireotossicosi, sindrome di Cushing, farmaci) la cosa più importante da fare è eli-

minare, se possibile, la causa e, successivamente, somministrare dosi generose di calcio e vitamina D. In caso di malattia grave (i.e. fratture per lievi traumi in pazienti in terapia con anti-rassorbitivi) è indicata la terapia con farmaci anabolizzanti puri (teriparatide o PTH 1-84). I farmaci per l'osteoporosi sono rimborsati dal SSN solo per la prevenzione secondaria della malattia o in caso di osteoporosi importante (vedi nota 79); da ciò consegue che molti pazienti con osteoporosi devono pagare il farmaco e alcuni non possono permettersi tale spesa; in tali pazienti io suggerisco di far uso di dosi

generose di colecalciferolo (300.000 U, 3 volte l'anno) e di calcio che come già detto riducono il rischio di frattura. In caso di pazienti di giovane età, in assenza di una forma secondaria, la terapia con alcuni farmaci è relativamente controindicata (i.e. bisfosfonati). La scelta terapeutica è anche condizionata dalla coesistenza di altre patologie che di fatto sono una controindicazione assoluta (raloxifene o estrogeni in un paziente con una storia personale e familiare di trombosi venose profonde), oppure una controindicazione relativa (bisfosfonati per bocca ed ernia iatale). La via di somministrazione, la frequenza di somministrazione e gli effetti collaterali sono caratteristiche che, nell'ambito di una classe di farmaci, possono condizionare la scelta. Un'altra considerazione generale è che i farmaci nell'ambito della stessa categoria, della stessa presunta efficacia e che sono assunti per la stessa via di somministrazione dovrebbero essere prescritti in funzione dei costi.

I farmaci comunemente usati sono gli antiassorbitori puri (bisfosfonati, estrogeni e raloxifene, calcitonina), gli anabolizzanti puri ed inoltre una classe relativamente nuova di farmaci che avrebbero sia un'azione antiassorbitiva che un'azione anabolica: i sali di stronzio.

Il follow-up dei pazienti che assumono la terapia per l'osteoporosi è condizionato dal tipo di farmaco assunto e dal tipo di osteoporosi.

In caso di una forma di osteoporosi primaria in terapia con bisfosfonati il follow-up sarà densitometrico e morfometrico, dopo 18-24 mesi dall'inizio della terapia. Invece sarà eseguito prima, a 12 mesi, se il paziente è affetto da osteoporosi da glucocorticoidi. Sempre nell'ambito della terapia con bisfosfonati, un'indicazione indiretta della assunzione della terapia e

della efficacia della stessa è data dalla misurazione degli indici del rimodellamento scheletrico (che si saranno ridotti), il controllo dei quali è eseguito a 4-6 mesi dall'inizio dell'assunzione del farmaco. Nell'ambito di questi marcatori è opportuno sceglierne uno solo che sia economico e affidabile.

Il follow-up terapeutico in pazienti che assumono il raloxifene o gli estrogeni può essere suggerito a 6 mesi con i marcatori del rimodellamento scheletrico, a 18-24 mesi con la morfometria vertebrale ed a 36 mesi con la densitometria. Questo perché tali farmaci non inducono importanti miglioramenti densitometrici a fronte di quelli sulla riduzione del rischio di fratture.

Il follow-up terapeutico per i pazienti in terapia con i sali di stronzio si avvale della valutazione morfometrica ogni 18-24 mesi e, meno, di quella densitometrica, perché lo stronzio che è un metallo pesante accumulandosi nell'osso indurrebbe una sovrastima dei valori densitometrici.

Il follow-up per i farmaci anabolizzanti puri potrebbe avvalersi dell'uso di markers del turnover osseo, ma in pratica in tali pazienti il follow-up è densitometrico e morfometrico (dopo 18 mesi dall'inizio dell'assunzione). Sempre con tali farmaci invece è importante valutare semestralmente un possibile aumento dei livelli di calcemia.

Infine un discorso a parte merita il Denosumab, che è un anticorpo monoclonale, inibitore del RANKL e che quindi inibisce la osteoclastogenesi. Il farmaco sta per essere messo in commercio, è un antiassorbitore che ha dimostrato un'importante riduzione del rischio di frattura.

Aula Blu 2

*Gestione pratica dell'ipercolesterolemia
(con Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi)*

Le ipercolesterolemie: quando trattare

Alberto Blatto*Diabetologia, Ospedale Maria Vittoria, Torino*

L'ipercolesterolemia rappresenta una delle condizioni patologiche di maggior impatto sulla salute dell'umanità, non sempre legata solo a cattive abitudini alimentari o a cause ambientali.

Il colesterolo totale, il colesterolo HDL e i trigliceridi sono protagonisti indiscussi di molta letteratura medica internazionale, ma dal 2001 soprattutto il colesterolo LDL (LDL-C) si è dimostrato l'attore principale. In quella data, infatti, il Panel Expert del National Cholesterol Education Program (NCEP) si è espresso in questi termini: *"LDL cholesterol: The primary target of therapy"*.

Ricerche su animali da esperimento, ricerche di laboratorio, dati epidemiologici e le forme genetiche di ipercolesterolemia, indicano che l'aumento di LDL-C rappresenta la maggiore causa di malattia cardiaca coronaria (CHD). Inoltre, recenti studi clinici hanno dimostrato, in maniera molto decisa, che la terapia che riduce LDL-C abbassa anche il rischio di CHD. Per queste ragioni, ATP III continua a identificare gli elevati valori di LDL-C come il target primario della terapia ipocolesterolemizzante. In questo senso, il *goal* primario e i *cut-points* per iniziare il trattamento risiedono nei valori di LDL-C.

Scolasticamente le ipercolesterolemie si dividono in forme genetiche e secondarie.

Delle forme genetiche (definite anche dislipidemie familiari) ricordiamo:

- ipercolesterolemia poligenica (PH): fenotipo IIa; rischio CV +;
- ipercolesterolemia familiare (FH): fenotipo IIa-IIb; rischio CV ++++;

- ipercolesterolemia familiare combinata: fenotipo IIa-IIb-IV; rischio CV ++++;
- difetto familiare di APOB-100: fenotipo IIa; rischio CV ++.

Tutte queste forme sono caratterizzate da forte aumento di LDL-C e da rischio di CHD più o meno elevato. La precoce identificazione (non sempre semplice) e l'inizio di adeguata terapia (statine, in primis, ma anche sequestranti degli acidi biliari, acido nicotinico e fibrati, sino ad arrivare, nella forma omozigote di FH a LDL aferesi e/o trapianto di fegato) rappresentano un "must" per lo specialista.

Le forme secondarie di ipercolesterolemia sono essenzialmente legate a ipotiroidismo, ittero ostruttivo, sindrome nefrosica, anoressia nervosa, porfiria acuta intermittente e a farmaci (progesterone, ciclosporina, tiazidici e inibitori delle proteasi). Nel diabete mellito (specie nel tipo 2) spesso è presente colesterolemia totale "near normal", basso HDL e trigliceridi aumentati. Altri farmaci, quali IFN, estrogeni, beta-bloccanti, glucocorticoidi, sirolimus e tamoxifene, determinano più facilmente aumento dei trigliceridi. In questi casi, spesso il trattamento dell'ipercolesterolemia segue la normalizzazione dell'agente causale: colecistectomia nell'ittero ostruttivo, normalizzazione di TSH e fT₄ nell'ipotiroidismo, sospensione, se possibile, dei farmaci responsabili. Ridurre, quindi, il colesterolo LDL per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare.

Come è noto, i fattori di rischio CV si distinguono in "non modificabili" (età, sesso, genetica, CVD nota, DM come equivalente di malattia CV) e "modificabili" (ipertensione

arteriosa, ipercolesterolemia, fumo di tabacco, basso HDL-C, ipertrigliceridemia, obesità, inattività fisica). Interessante segnalare alcuni FRCV “emergenti”, quali anomalie coagulative, aumento della HCRP, aumento dello stress ossidativo e tachicardia a riposo.

Identificati i fattori di rischio è necessario calcolare il rischio a 10 anni di incorrere in CHD. A tal proposito sono stati proposti strumenti ad hoc, che vanno dal Framingham Risk Score al “punteggio individuale” del Progetto Cuore ISS, alle carte del rischio CV presentate in molte versioni. In generale, tramite questi strumenti si possono suddividere i pazienti in rischio alto, moderato e basso. Per ognuna di

queste categorie esistono target di LDL-C ben precisi, che vengono riportati nella tabella.

Sono riportate le “Linee guida NCEP-ATP III Update 2004”, che ancora oggi vengono ritenute punto di riferimento internazionale. In realtà, molte società scientifiche hanno proposto rivisitazioni e completamenti; si ricordano le linee guida 2007 della ESC (European Society of Cardiology), quelle 2006 proposte dalla AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) sulla prevenzione secondaria in pazienti con malattia coronarica, e sempre della AHA sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne, update 2007.

CATEGORIA DI RISCHIO	TARGET DI LDL-C (MG/DL)	INIZIARE TLC (THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES)	CONSIDERARE TERAPIA FARMACOLOGICA
Alto CHD o rischio equivalente (diabete) (rischio a 10 anni > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 100 (<100 drug optional)
Moderatamente alto 2 o più fattori di rischio (rischio a 10 anni ≤ 20%)	< 130 (optional <100)	≥ 130	≥ 130 (100-129 drug optional)
Moderato 2 o più fattori di rischio (rischio a 10 anni < 10 %)	< 130	≥ 130	≥ 160
Basso 0-1 fattore di rischio	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189 drug optional)

Si segnalano gli “standards” di cura 2009 dell’ADA (American Diabetes Association), ri-

feriti a pazienti diabetici, che riportano le seguenti raccomandazioni e target.

IN CHI IMPIEGARE LE STATINE	
Senza riguardo ai valori di TC e LDL-C	pz con manifesta CVD (livello di evidenza A) pz senza CVD ma con età > 40 anni e con 1 o + FRCV (A)
Se LDL-C > 100 mg/dl nonostante lifestyle	pz senza CVD manifesta pz di età < 40 anni pz con multipli FRCV (E)

PAZIENTI	OBIETTIVI TERAPEUTICI
Con CVD manifesta	LDL-C < 100 mg/dl (A)
Con CVD manifesta, ad alto rischio	LDL-C < 70 mg/dl "is an option" (B)
Trattati con statine al massimo dosaggio tollerato senza raggiungere il target	Un obiettivo terapeutico alternativo è la riduzione del 30-40% di LDL-C dal baseline (A)

Bibliografia essenziale

1. Grundy SM, et al. Application of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 July 13.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2009, 32 suppl 1.
3. Garg A, Simha V. Update on Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 1581-9.
4. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007, 28: 2375-414.
5. Linee Guida SISA relative all'identificazione ed al trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie CV.

Le statine e le associazioni terapeutiche

Maria Grazia Zenti

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Verona

La dislipidemia rappresenta il maggiore fattore di rischio per l'inizio e la progressione della malattia cardiovascolare. Negli ultimi 50 anni sono stati sviluppati diversi agenti farmacologici con azione specifica sulle diverse componenti lipidiche (colesterolo-LDL, trigliceridi e colesterolo-HDL).

Le attuali linee guida (1,2) definiscono come target primario il controllo del colesterolo LDL, mentre altre componenti lipidiche rappresentano un obiettivo secondario. Tuttavia, numerose evidenze cliniche hanno mostrato come il "basso HDL" rappresenti un fattore di rischio per la malattia coronarica e debba pertanto essere riconosciuto come potenziale target di intervento terapeutico.

Numerosi *trials* controllati randomizzati hanno mostrato che la riduzione del 20-40% del colesterolo LDL si associa ad una riduzione del 25-30% del rischio di IMA e stroke. Tuttavia deve anche essere sottolineato il permanere di un rischio "residuo" del 65-75% per IMA e stroke.

Viene pertanto raccomandata una maggio-

re aggressività nel controllo del profilo lipidico nei pazienti ad alto rischio. Tale obiettivo viene raggiunto incrementando adeguatamente i dosaggi dei diversi farmaci ipolipemizzanti.

Raddoppiando il dosaggio delle statine, si ottiene mediamente un'ulteriore riduzione del 6% nei livelli di colesterolo LDL rispetto ai risultati ottenuti con il dosaggio iniziale, tuttavia l'incremento della posologia del farmaco espone il paziente al maggior rischio di effetti collaterali (in particolare miopatia).

Una strategia efficace per ovviare a questo problema è rappresentata dalle possibilità di utilizzare farmaci con diverso meccanismo d'azione.

L'associazione statina-ezetimibe (per la doppia inibizione sia dell'assorbimento che della sintesi del colesterolo) ha dimostrato una maggiore efficacia terapeutica rispetto alla statina in monoterapia ai dosaggi massimali e, oltre ad essere ben tollerata, determina una riduzione di colesterolo LDL e della proteina C-reattiva tali da raggiungere gli attuali goal terapeutici (3).

Nella pratica clinica ancora più complesso

è il controllo della dislipidemia aterogena (basso HDL, aumentati livelli di trigliceridi, LDL piccole e dense) tipica del paziente con insulino-resistenza, obesità addominale, sindrome metabolica. In questi pazienti è opportuno ricorrere alla combinazione di diversi agenti terapeutici come l'associazione statina-niacina o statina-fibrati.

In soggetti con dislipidemia combinata l'associazione simvastatina con fenofibrato ha comportato, rispetto all'uso della sola statina, un ulteriore significativo calo di ApoB, dei trigliceridi, delle LDL piccole e dense con un incremento del colesterolo HDL (4). Simili risultati sono stati ottenuti in pazienti diabetici tipo 2 con l'associazione fenofibrato/atorvastatina (4).

L'acido nicotinico, nella formulazione a rilascio prolungato, usato in associazione al trattamento con statina ha determinato, oltre ad un aumento significativo del colesterolo HDL anche una regressione dell'ispessimento medio intimale carotideo (5). Ormai prossima all'uso clinico è la combinazione di acido nicotinico con laropiprant, un inibitore selettivo di un recettore delle prostaglandine, che permette di ridurre significativamente il flushing (effetto che rende scarsamente tollerata la terapia con acido nicotinico), mantenendo inalterate le proprietà lipidomodulanti dell'acido nicotinico. Sono inoltre in fase avanzata di studio nuove classi di farmaci ipolipemizzanti che ci permetteranno di raggiungere target terapeutici sempre più ambiziosi, nel tentativo di ridurre il più possi-

bile il rischio cardiovascolare residuo dei nostri pazienti (6).

Bibliografia essenziale

1. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-97.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005, 112: 2735-52.
3. Dembowski E, Davidsom H. Statin and Ezetimibe combination therapy in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, 16: 183-8.
4. Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008, 5: 542-53.
5. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006, 22: 243-50.
6. Pollex RL. Emerging antidiabetic drugs. *Expert Opin Emerging Drugs* 2008, 13: 363-81.

Flow-chart per la diagnosi e terapia

Maurizio R. Averna

Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo

Diagnosi. La diagnosi differenziale tra forme di ipercolesterolemia secondaria e primitiva rappresenta un passo fondamentale per applicare strategie terapeutiche e preventive appropriate.

Il primo passo è quello di escludere una forma secondaria di ipercolesterolemia. Spes-

so infatti la presenza di un'alterazione lipidica rappresenta il primo segno di un disordine subclinico o di una patologia misconosciuta. Le condizioni più comuni in grado di determinare ipercolesterolemia sono la sindrome nefrosica, l'ipotiroidismo, epatopatie colestatiche e l'assunzione di alcuni farmaci.

L'esclusione di una forma secondaria fa porre il sospetto diagnostico di una Ipercolesterolemia Autosomica Dominante (ADH), malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da elevati livelli di colesterolo sierico associata ad elevato rischio cardiovascolare. Ad oggi si conoscono tre forme di ADH (ADH-1, ADH-2 e ADH-3) dovute a mutazioni dei geni di: LDL recettore, APOB e PCSK9. Le procedure diagnostiche per l'ADH più utilizzate sono quelle del Simon Broome Register e quelle del Dutch lipid clinic network. Secondo il Simon Broome Register Group una diagnosi di ADH "definito" richiede:

- livelli di CT > 290 mg/dl negli adulti e > 260 mg/dl nei giovani di età < 16 anni, ovvero livelli di LDL-C > 190 mg/dl e > 160 mg/dl, rispettivamente in adulti e bambini; in aggiunta:
- presenza di xantomi tendinei nel probando o nei parenti di primo grado o
- presenza di mutazioni causali in uno dei tre geni candidati.

La diagnosi di ADH "possibile" richiede i livelli sovrariportati più:

- la presenza di storia familiare di infarto miocardico precoce (prima dei 50 anni di età) nei nonni o zii ovvero prima dei 60 anni di età nei genitori, fratelli o figli, oppure
- la presenza di livelli elevati di CT o LDL-C nei parenti di primo grado.

I criteri diagnostici secondo il "Dutch lipid clinic network" prevedono l'assegnazione di un punteggio ai vari criteri clinici, biochimici o molecolari; la diagnosi è considerata certa se il punteggio raggiunto è > 8, probabile se tra 6 ed 8 e possibile se il punteggio è tra 3 e 5.

La differenza più importante tra i due sistemi diagnostici è che il Simon Broome Register richiede la presenza degli xantomi tendinei per la diagnosi "definita" di ADH, in assenza di mutazione accertata.

Il rischio cardiovascolare dipende da numerosi fattori, soprattutto presenza di fattori ambientali negativi (in particolare l'abitudine al fumo), bassi livelli di HDL (talora geneticamente indotta), associazione con varianti di altri geni che possono giocare un ruolo negativo

o positivo, associazione con l'insulino-resistenza o con il diabete mellito tipo 2.

Ad oggi non si ritiene che la diagnosi genetica-molecolare sia da raccomandare a tutti i soggetti con ipercolesterolemia familiare. Questo sia per complessità, costi e limitazione a pochi centri specialistici, ma anche in considerazione del fatto che il riconoscimento delle mutazioni genetiche responsabili di ADH allo stato attuale delle conoscenze e dei mezzi terapeutici disponibili non modifica la gestione clinica della malattia. Il principale vantaggio dell'indagine genetica-molecolare è quello di facilitare il counseling genetico.

Terapia. Le forme genetiche necessitano spesso di una terapia farmacologica ad alte dosi, per ottenere la riduzione del colesterolo LDL che rappresenta il principale obiettivo terapeutico. Tuttavia, è necessario il controllo dei fattori rischio addizionali attraverso la modifica dello stile di vita, al fine di ridurre l'eccesso di rischio CV che questi pazienti presentano, e spesso questo permette di ridurre il carico farmacologico a cui i pazienti sono sottoposti. L'elemento cardine su cui si basa l'intervento sullo stile di vita è rappresentato dalle modifiche quantitative e qualitative della dieta: gli obiettivi sono quelli di ridurre il sovrappeso quando presente, ridurre il contenuto di colesterolo alimentare, migliorare il rapporto tra acidi grassi saturi e poli-insaturi e utilizzare alimenti/sostanze in grado di ridurre i livelli di colesterolo.

La terapia farmacologica si fonda sull'uso degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, le statine. È inoltre disponibile un farmaco capace di inibire l'assorbimento intestinale del colesterolo, l'ezetimibe. Non tutte le statine hanno la stessa capacità di ridurre i livelli di LDL-C, pertanto è necessario ricordare che nei pazienti con ADH o ad alto rischio CV l'obiettivo del trattamento è mantenere il colesterolo LDL < 100 mg/dL, pertanto la terapia deve essere in grado di ottenere riduzioni di LDL-C > 50%. Se la terapia con statine non è in grado di ridurre i livelli ai valori desiderati, è possibile una terapia di associazione, con ezetimibe, o con le resine sequestranti gli acidi biliari e con l'acido nicotinico o niacina. Le resine sono state

inoltre considerate fino a poco tempo fa l'unica opzione terapeutica da utilizzare nei bambini affetti da ADH. Tuttavia, diversi studi recenti indicano che la somministrazione delle statine a partire dalla pubertà non comporterebbe rischi sull'accrescimento del bambino, anche se sono necessari trials clinici "ad-hoc" per dirimere ogni dubbio residuo.

Un cenno a parte merita la terapia delle ipercolesterolemie severe presenti nei soggetti con ADH omozigote, dove i valori di CT superano i 500-600 mg/dL. In tali soggetti spesso la terapia farmacologica è inefficace o scarsamente efficace anche ai massimi dosaggi e l'unica terapia efficace è rappresentata dalla LDL aferesi. I trattamenti aferetici sono ripetuti con ritmo settimanale o quindicinale, in relazione alla velocità con la quale i valori di colesterolo risalgono ai livelli abituali. L'aferesi può inoltre essere proposta ai pazienti ipercolesterolemici con evidenza di mancata risposta alla terapia e progressione accelerata di malattia cardiovascolare, o con fattori di rischio addizionali: (Lipoproteina(a) > 60 mg/dl) e LDL-C > 160 mg/dl.

Bibliografia essenziale

1. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991, 303: 893-6.
2. WHO—Human genetics DoNDP. Familial hypercholesterolaemia—report of a second WHO consultation, Ed. Geneva: WHO; 1999.
3. Civeira F, International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004, 173: 55-68.
4. Knopp RH, Paramsothy P, Atkinson B, Dowdy A. Comprehensive lipid management versus aggressive low-density lipoprotein lowering to reduce cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008, 101(8A): 48B-57B.
5. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003, 92: 152-60.

I nuovi orizzonti del trattamento del rischio CV: the earlier, the intensive, the better!

Alberto Zambon

Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

Aula Gialla 1

Contraccezione ormonale femminile: approccio differenziato

L'adolescente

Roberto Castello, Marlene Dall'Aida*Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Az. Ospedaliera di Verona*

Adolescenza. L'adolescenza è la fase dell'età evolutiva dai 12 ai 18 anni, caratterizzata dal passaggio dall'età infantile a quella adulta. Può essere distinta in prima adolescenza (12-15 anni), corrispondente al periodo puberale, ed in seconda adolescenza, cioè dai 15 anni fino al completamento dello sviluppo psico/fisico, che avviene generalmente attorno ai 17-18 anni.

Negli ultimi anni l'età media del primo rapporto sessuale si è abbassata (si stima in Italia attorno ai 16 anni), con conseguente aumento del rischio di malattie sessualmente trasmissibili e gravidanze indesiderate. Pertanto acquista sempre più importanza il ruolo della contraccezione in questa fascia di popolazione.

Aspetti medico-legali della prescrizione della contraccezione. Premessa: si considera "minore età" quella estesa fino al compimento del 18° anno. Alcuni Autori ritengono essere i 13 anni il limite minimo per la liceità prescrittiva di farmaci contraccettivi, altri invece prendono in considerazione l'età minima alla quale una donna è in grado di concepire, variabile da caso a caso. In riferimento alla liceità della prescrizione di contraccettivi alle minorenni esistono i seguenti riferimenti normativi:

- Legge 194/1978 "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza"
- Legge 66/1996 "Norme contro la violenza sessuale"
- Convenzione sui Diritti del Fanciullo (New York, 1989), ratificata in Italia dalla Legge 176/1991.

Non può quindi desumersi una assoluta illiceità della prescrizione di farmaci contraccettivi alle minorenni; è però opportuno verifica-

re se e in quali condizioni sia appropriata tale prescrizione.

Contraccettivi. Requisiti principali di un contraccettivo ideale:

1. efficacia: capacità di prevenire con certezza le gravidanze indesiderate;
2. protezione dalle malattie sessualmente trasmesse;
3. sicurezza: assenza di effetti collaterali;
4. reversibilità: assenza di ripercussioni sulla futura fertilità;
5. capacità di interagire positivamente con la salute della donna;
6. scelta tra le diverse vie di somministrazione.

Esistono due tipi di contraccezione:

- Contraccezione non ormonale:
 - metodi di barriera (preservativo)
 - dispositivi intrauterini (IUD)
- Contraccezione ormonale
 - contraccettivi orali estro-progestinici (pillola)
 - progestinico
 - nuovi estro-progestinici:
 - cerotto transdermico
 - anello vaginale
 - progestinici a lunga durata d'azione (intramuscolare, intradermici)
 - contraccezione d'emergenza ("pillola del giorno dopo").

Contraccettivi orali: la pillola estro-progestinica può contenere 21, 24, 28 compresse (considerando che 4 o 7 cp sono di placebo). La componente estrogenica è costituita dall'etinilestradiolo, con dosaggio variabile da 15 a 35 µg; quella progestinica (levonorgestrel, desogestrel, gestodene, drospironone, ciproterone ac-

tato, clormadinone acetato) ha dosaggi differenti e caratteristiche ormonali e metaboliche variabili.

Progestinico: viene utilizzato in situazioni di controindicazione agli estrogeni, con dosi e metodi di somministrazione diversi.

Cerotto transdermico: rilascia giornalmente etinilestradiolo e norelgestromina.

Anello vaginale: rilascia giornalmente etinilestradiolo e etonogestrel, viene inserito per 3 settimane, poi rimosso per una settimana.

Effetti collaterali

- più comuni: nausea, cefalea, spotting;
- meno comuni: tromboembolismo venoso (TEV). Alcune considerazioni:
 - il rischio di TEV è 4 volte superiore in chi utilizza CO rispetto a chi non li utilizza;
 - il rischio di TEV associato all'uso dei contraccettivi orali è minore del rischio di TEV associato alla gravidanza;
 - tra le donne che utilizzano CO, il rischio di TEV è maggiore nelle donne obese e in quelle che assumono CO che contengono progestinico di terza generazione, come desogestrel e gestodene.

Controindicazioni assolute (raccomandazioni OMS). L'uso dei contraccettivi estrogeno-progestinici è controindicato in caso di: tromboembolie venose, patologie coronariche o cerebrovascolari, malattie cardiache, diabete con complicazioni, cancro alla mammella, gravidanza, lattazione (< 6 settimane dal parto), patologie epatiche, emicranie con sintomi neurologici focali, interventi chirurgici con immobilizzazione prolungata, età > 35 anni e > 20 sigarette/die, ipertensione (PA > 160/100 mmHg) o malattia vascolare concomitante).

Screening coagulativo. Secondo le raccomandazioni dell'OMS e del documento della

Consensus Conference Nazionale sulla "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeno-progestinici nelle donne in età evolutiva" non è necessario effettuare esami ematochimici di screening se non vi siano situazioni specifiche che lo richiedano. Però in caso di donne molto giovani o che non siano mai passate attraverso situazioni scatenanti il tromboembolismo, il medico può valutare l'opportunità di testare l'APC resistance; solo se l'APC resistance risultasse alterata è indicato ricercare la mutazione del fattore V di Leiden.

Bibliografia essenziale

1. Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Eng J Med* 2003, 349: 1443-50.
2. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004, 70: 3-10.
3. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006, 107: 1453-72.
4. Bruni V, Dei M, Filicetti MF. La contraccezione per l'adolescente. *Riv It Ost Gin* 2: 69-74.
5. Documento conclusivo della Consensus Conference Nazionale sulla "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeno-progestinici nelle donne in età riproduttiva". Settembre 2008.
6. Spencer AL, Bonnema R, McNamara MC. Helping women choose appropriate hormonal contraception: update on risks, benefits and indications. *Amer J Med* 2009, 122: 497-506.

La donna in periclimaterio o con fattori di rischio

Paolo Moghetti

Endocrinologia e Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona

L'uso dei contraccettivi ormonali comporta rischi di effetti avversi che sono abitualmente assai limitati, almeno con le formulazioni a basso dosaggio in commercio oggi. Tuttavia, va tenuto presente che vi possono essere alcune differenze sotto questo profilo a seconda del preparato che si utilizza. Inoltre, la presenza di alcune patologie o fattori di rischio può aumentare sensibilmente la possibilità di eventi sfavorevoli e comportare una controindicazione, assoluta o relativa, al loro utilizzo. Un elemento da tenere in considerazione a questo proposito è anche l'età.

Va precisato che per diverse condizioni mancano studi adeguati per definire quale sia l'effettivo rischio associato all'uso delle moderne formulazioni dei contraccettivi ormonali. Le raccomandazioni che ne conseguono sono pertanto spesso basate su esperienze legate all'uso di preparati diversi da quelli attuali e sono comunque suscettibili di modificazioni nel tempo. Una guida in questo senso può venire dalla consultazione del sito del WHO, che pubblica e periodicamente aggiorna una lista delle condizioni che influenzano la possibilità di utilizzo dei vari sistemi contraccettivi (1).

Donna in periclimaterio

Nella fase che precede la menopausa molte donne sperimentano iniziali disturbi climaterici e presentano alterazioni mestruali. La loro fertilità è ridotta, ma vi possono essere ancora ovulazioni e di conseguenza vi può essere la possibilità di concepire. Per questi motivi è comune la richiesta di contraccezione ormonale in questa fascia di età.

L'età di per sé è un fattore di rischio per la tromboembolia venosa, che si somma a quello legato all'uso dei contraccettivi ormonali (2). Il rischio aumenta soprattutto a partire dai 39 anni, raggiungendo livelli dell'ordine di 1 per mille donne-anno, quattro volte maggiori rispetto

a quelli dell'adolescente. Queste donne presentano spesso anche un aumento del tessuto adiposo e anche questo elemento costituisce un fattore di rischio indipendente per la tromboembolia. Nella donna obesa il rischio è all'incirca doppio rispetto alla donna normopeso (2).

Sulla base di questi dati, nella prescrizione di un contraccettivo ormonale in questa fascia di età, soprattutto in presenza di obesità, è stato suggerito di considerare l'utilizzo della pillola progestinica o di dispositivi intrauterini. Se si opta per un contraccettivo combinato, è opportuno in ogni caso porre particolare attenzione alla scelta della formulazione, tenendo presente che sia la quantità di estrogeni che la tipologia del progestinico possono influenzare il rischio tromboembolico.

Riguardo quest'ultimo aspetto, diversi dati indicano che il levonorgestrel e il noretisterone hanno un rischio tromboembolico significativamente minore rispetto al desogestrel o a progestinici di nuova generazione come il drospirenone (3). A parità di progestinico, inoltre, maggiore è la posologia dell'etinilestradiolo, maggiore è il rischio.

Donna con fattori di rischio

Iperensione arteriosa e fumo sono ben noti fattori di rischio cardiovascolare, con effetto sinergico. Mentre non vi sono chiare evidenze che gli estroprogestinici moderni, con basso contenuto di estrogeni, comportino di per sé un aumento di rischio cardiovascolare, questo rischio è certamente aumentato in presenza di ipertensione e fumo e pertanto questa forma di contraccezione ormonale non deve essere utilizzata in donne con fattori di rischio multipli o di rilevante entità. Anche l'età aumenta il rischio cardiovascolare e quindi è necessaria una maggiore prudenza quando la prescrizione riguarda una donna oltre i 35 anni e ancor di più se è in epoca periclimaterica.

Particolarmente complessa è la questione per quanto riguarda il diabete, anche per la scarsità di studi controllati (4). Questa patologia comporta un aumento del rischio cardiovascolare, ma a fronte di questo vanno considerati attentamente anche i rischi legati ad una eventuale gravidanza in presenza di diabete scompensato. Con i preparati moderni non vi sono chiare evidenze di effetti sfavorevoli sul metabolismo dei carboidrati e gli effetti sul profilo lipidico sono in genere modesti. Per quanto concerne soggetti giovani con diabete tipo 1, che non abbiano complicanze o altri fattori di rischio, i benefici di questi preparati appaiono superiori ai potenziali rischi. La cosa però cambia in presenza di diabete complicato o di assai lunga durata.

Scarsi sono i dati relativi agli effetti dei contraccettivi ormonali nelle donne che hanno avuto un precedente diabete gestazionale. Nel complesso appare però ragionevole applicare in questi casi le medesime regole che si adottano in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, ponendo una particolare attenzione al monitoraggio degli effetti metabolici di questi farmaci.

Una condizione di comune riscontro e associata a potenziale aumento di rischio cardiovascolare è anche la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Per questa eterogenea condizione mancano linee guida che indirizzino sul comportamento da adottare in tema di contraccezione. Gli estroprogestinici sono i farmaci più spesso utilizzati in queste donne, per regolarizzare il ciclo mestruale e per contrastare gli effetti dell'eccesso di androgeni, anche se restano delle perplessità sul loro utilizzo, legate soprattutto al potenziale impatto negativo di questi farmaci in

termini metabolici. Al momento mancano comunque dati che pongano dei limiti all'utilizzo di queste formulazioni nelle donne con PCOS, in assenza di altri definiti fattori di rischio. Va ricordato che il ciproterone acetato, progestinico che ha anche azione antiandrogena ed è per questo assai utilizzato quando si vogliono contrastare le manifestazioni cliniche di iperandrogenismo, comporta un rischio tromboembolico aumentato rispetto al levonorgestrel (3), anche se comunque basso in termini assoluti in assenza di specifici fattori di rischio.

Molto scarsi sono ancora i dati riguardanti i possibili effetti cardiovascolari dei contraccettivi ormonali transdermici o vaginali. In attesa di studi che chiariscano questi aspetti è prudente considerare queste formulazioni alla stregua di quelle orali (5).

Bibliografia essenziale

1. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9241562668index/en/index.html (ultimo accesso 4 ottobre 2009).
2. Kaunitz AM. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med* 2008, 358: 1262-70.
3. Dunn N. Editorial: Oral contraceptives and venous thromboembolism. *BMJ* 2009, 339: b3164 (E-pub ahead of print).
4. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 4: CD003990.
5. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 221-31.

Esami preliminari e scelta della formulazione

Vincenzo Toscano

Cattedra e UOC di Endocrinologia, Università di Roma La Sapienza, Az. Ospedaliera Sant'Andrea

Introduzione. Le gravidanze non cercate rappresentano un problema molto frequente. Uno studio condotto nel 2002 negli Stati Uniti dalla National Survey of Family Growth ha documentato che approssimativamente la metà delle gravidanze negli USA sono non cercate e la metà di queste ultime si sviluppano in donne che utilizzavano un metodo di contraccezione. Circa il 50% delle donne di età compresa tra 15 e 44 anni va incontro ad una gravidanza non cercata. Le gravidanze non cercate nelle adolescenti sono l'82% e nelle donne in perimenopausa il 38%, circa il 50% di queste sono interrotte volontariamente.

Queste percentuali rimangono stabili dal 1994 e, seppure nelle adolescenti si assiste ad una progressiva riduzione delle gravidanze non cercate, tuttavia il problema rimane di grande rilievo. L'uso inappropriato del contraccettivo rappresenta la causa principale della mancanza di copertura contraccettiva.

Gli estrogeni (EP) rappresentano la forma più affidabile di contraccezione e sono anche utilizzati per altre patologie. La riduzione del contenuto di estrogeno ha reso la loro utilizzazione molto sicura anche al di sopra dei 35 anni e, purché si tratti di donne non fumatrici, l'estrogeno può essere utilizzato fino alla menopausa.

Questi farmaci possono dunque essere somministrati con molta tranquillità dopo una accurata anamnesi ed esame obiettivo e misurazione del BMI e della pressione arteriosa. Vanno selezionate le donne fumatrici e evidenziate le problematiche che ne controindicano l'uso quali:

1. precedenti eventi tromboembolici o ictus;
2. storia personale positiva per tumori estrogeno-dipendenti;
3. malattie epatiche attive (per 2 ordini di ragioni: alterazione della metabolizzazione del farmaco, considerando che il fegato è la

sede principale del metabolismo dell'EP, e possibile induzione di modesto danno epatico da EP);

4. gravidanza in atto;
5. anomalo sanguinamento uterino di cui non si conosce ancora la causa;
6. ipertrigliceridemia di qualunque origine;
7. fumo di sigaretta (fumatrici di oltre 15 sigarette al giorno con più di 35 anni; si può valutare l'uso in donne oltre i 35 anni ma modeste fumatrici, in rapporto ad altri fattori di rischio);
8. ipertensione non ben controllata;
9. emicrania con aura;
10. il diabete non rappresenta una controindicazione, anche se spesso è necessario un incremento del dosaggio dell'insulina in corso di terapia con EP.

Modalità di somministrazione. L'EP può essere iniziato in qualunque giorno del ciclo, tuttavia l'efficacia in termini contraccettivi è migliore se si somministra nei primi giorni dal flusso mestruale e si riesce ad evitare il picco di gonadotropine a metà ciclo. Una modalità per facilitarne l'uso può essere quella di assumerla dalla prima domenica dopo il flusso. Il follow-up dovrebbe prevedere una visita a 3 mesi per la valutazione della pressione arteriosa e poi una visita a un anno.

Efficacia. L'EP, se usato accuratamente, risulta assolutamente efficace; la mancata assunzione, specialmente con un prolungamento dei 7 giorni di sospensione può rappresentare la causa principale di perdita dell'effetto contraccettivo. Il ruolo del peso non sembra importante ai fini del mantenimento dell'efficacia contraccettiva. Alcuni farmaci (anticonvulsivanti, rifampicina, griseofulvina) possono accelerarne il metabolismo e quindi ridurre l'efficacia.

Preparazioni. Esistono 2 tipi di pillole anticoncezionali: quelle con estrogeni e progesterone e quelle con solo progesterone (mini-

pillola). Queste ultime possono essere utilizzate durante l'allattamento o in tutti quei casi in cui l'estrogeno è controindicato (vedi elenco controindicazioni riportate sopra).

Gli estroprogestinici in commercio possono contenere 21 o 28 pillole. Questi ultimi preparati contengono 7 compresse placebo e sembrano meglio accettate dalla donna, anche se non ci sono prove di una loro maggiore affidabilità in termini di rischio di gravidanze indesiderate.

I preparati possono essere monofasici (concentrazione fissa di estrogeno e progesterone) o multifasici (concentrazione variabile di estrogeno e progesterone). Anche se questi ultimi possono contenere meno estrogeni nel totale mensile, non sembrano tuttavia avere dei vantaggi rispetto ai preparati monofasici.

Infine, il contenuto di estrogeni può essere diverso, da 35 fino a 15 mcg: pur non essendoci molti dati, non sembra sussistano sostanziali differenze fra i preparati, anche se, con i preparati a più bassa concentrazione sono stati descritti più sanguinamenti durante l'assunzione. Nelle donne in perimenopausa le pillole a più basso contenuto di estrogeni sembrano più sicure.

Le pillole con progestinici non derivati da androgeni (pillole di 3° generazione) sembra abbiano un maggior rischio di tromboembolismo, tuttavia i dati non sono chiari e queste pillole continuano ad essere largamente usate.

Per quanto riguarda le ultime pillole apparse in commercio contenenti drospirenone (un derivato dello spironolattone) sembra abbiano

un certo vantaggio in termini di minor incremento ponderale, tuttavia anche in questo caso il numero di studi non è elevato e la casistica non è così alta da permettere conclusioni certe.

Esistono alcune pillole con un numero di compresse più elevato (24) e alcune donne preferiscono assumere la pillola di continuo per evitare flussi mestruali. Non sembra ci siano differenze in termini contraccettivi fra queste diverse modalità di assunzione e l'assunzione ciclica classica.

Bibliografia essenziale

1. Kost, K, Singh, S, Vaughan, B, et al. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 2008, 77: 10.
2. Brunner Huber, LR, Hogue, CJ, Stein, AD, et al. Body mass index and risk for oral contraceptive failure: a case-cohort study in South Carolina. *Ann Epidemiol* 2006, 16: 637.
3. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd ed, World Health Organization, Geneva 2004.
4. van Vliet, HA, Grimes, DA, Lopez, LM, et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3: CD003553.
5. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003989.

The image shows a stack of several books, with the pages of the bottom-most book fanned out. The entire scene is overlaid with a semi-transparent blue filter. The text 'Sabato 21 novembre 2009' is centered in the upper half of the image in a white, bold, sans-serif font. The books are stacked in a slightly irregular manner, with some pages visible on the sides. The overall composition is simple and focuses on the date and the concept of reading or literature.

Sabato 21 novembre 2009

Simposi

8.00 - 9.45

Aule Rosse

Responsabilità civile e penale in endocrinologia

Il problema della medicina difensiva

Vincenzo Giammarco, *Enrico De Masi

*UOSD Endocrinologia, Ospedale S.Spirito - ASL RME, Roma, *Milano*

Nella pratica quotidiana il medico dovrebbe sempre tener presente i quattro principi fondamentali della Qualità in sanità: **efficacia, efficienza, appropriatezza, soddisfazione dell'utente**.

Negli ultimi anni il riferimento all'appropriatezza è divenuto particolarmente ricorrente nella letteratura sanitaria (professionale, gestionale, informativa), anche per le implicazioni economiche che ad essa possono essere collegate. I motivi per cui, troppo frequentemente, esami non necessari sono richiesti dai pazienti e/o proposti dai medici, sono molteplici:

- le *scarse evidenze a disposizione sulla reale efficacia* e effettivo valore aggiunto di molte delle nuove tecnologie diagnostiche (debito informativo);
- un *mancato governo e controllo di questo mercato* da parte delle istituzioni e agenzie governative, al contrario di quanto avviene in altri paesi;
- una *non corretta informazione e comunicazione al pubblico*, anche per la presenza di una diretta comunicazione e pressione del mercato sui *targets*: in tal modo vengono generati un desiderio a ricevere il massimo in termini di quantità e novità (richieste non congrue);
- le *paure dei medici* di esporsi a possibili contestazioni nel caso di mancate prescrizioni di esami che, pur in assenza di evidenze, sono considerati necessari (**medicina difensi-**

vistica). Quest'ultima è direttamente collegata al concetto di appropriatezza.

Qualche anno fa Naylor, sul NEJM, alla domanda "cosa sia una procedura sanitaria appropriata", rispondeva: "ciò dipende da che cosa si richieda ai medici, da dove essi vivono e lavorano, dal peso che essi danno ai diversi tipi di evidenza e agli obiettivi finali, dal fatto che essi considerino le esigenze del paziente oppure quelle della famiglia, dai livelli delle risorse presenti in un dato sistema sanitario e dai valori che prevalgono sia in quel sistema che nella società dove i medici prestano la loro opera". Da questa definizione risulta evidente perché il "concetto" di appropriatezza possa avere significati diversi. Tale costatazione è ovviamente valida anche per il suo contrario, l'**"inappropriatezza"**. Un insieme di comportamenti "inappropriati" (prescrizione di farmaci ed esami diagnostici superflui, ricoveri ospedalieri di pazienti che possono essere curati in ambulatorio, esimersi dall'effettuare interventi a rischio elevato, ecc) designa oggi una nuova entità: **la medicina difensiva (o difensivistica)**.

Il medico, guidato dal timore di procedimenti legali, tende a prescrivere sempre ulteriori esami (di laboratorio e d'immagine) e consulti. Troppo spesso, questi esami non comportano chiarezza clinica, certezza diagnostica, soddisfazione del paziente. A loro volta i referti radiologici (ma anche le consulenze specialistiche) sono permeati di termini quali "non si può

escludere ...”, “necessario escludere ...”, “compatibile con ...”, “richiesta correlazione con il quadro clinico ...”, che implicano altri esami, dato che una causa “sinistra” di quanto scoperto deve essere trovata! Il ciclo di smentite e palleggiamenti tra internisti, specialisti, radiologi, ecc. appesantisce la domanda di finanziamenti, accresce l’inquietudine dei pazienti, mentre molto spesso riesce poco ad illuminare il livello appropriato di conoscenza.

Pertanto va sottolineato e ribadito che il problema di un “accanimento diagnostico” non ha solo implicazioni sul numero e costo delle procedure diagnostiche non necessarie che sono eseguite (con implicazioni sui costi della medicina ed il relativo impatto sulla società), ma causa anche e soprattutto un ritardo nell’esecuzione di procedure necessarie (con un relativo effetto sui tempi di attesa) e un aumento di pratiche terapeutiche non necessarie (con relativo effetto negativo sulla salute dei pazienti).

Combattere la “medicina difensivistica” deve prevedere una presa di coscienza collettiva. Il magistrato è orientato a recepire che *“l’operatore sanitario deve poter agire con un minimo di libertà, senza essere indotto a preoccuparsi più della propria tranquillità rispetto a sequele giudiziarie che della salute degli infermi”*. Anche in Italia le istituzioni hanno avviato procedure di valutazione delle procedure innovative in sanità.³

L’informazione giornalistica deve prendere coscienza che una non corretta comunicazione sul valore reale di alcune tecniche diagnostiche,

alimenta attese (e richieste) non realistiche dei cittadini (desideri diventano bisogni e quindi diritti)⁴.

Da parte sua il medico, con “scienza e coscienza”, deve tornare ad assumersi pienamente quel ruolo che gli compete in tutte le decisioni diagnostiche e terapeutiche. Gli strumenti da utilizzare sono sempre quelli riconducibili al “metodo”, del quale ogni atto medico non può fare a meno: *“negli anni a venire, le tecniche di immagine cresceranno più sensibilmente e, forse, in modo meno specifico in molti casi. Le tecniche di immagine possono aiutarci a vedere, ma la correlazione clinica e la scienza della traslazione prima di ogni tecnologia sono necessarie per aiutarci a vedere con chiarezza ottimale.”*⁴

Bibliografia essenziale

1. Naylor CD. *What Is Appropriate Care?* NEJM 1998, 338: 1918-20.
2. G. Buonocore, Procuratore Aggiunto della Repubblica a Udine. La responsabilità penale dell’operatore sanitario - Udine 2008. www.avvocati.ud.it/.../relazione%20buonocore%20-%206%20maggio%2008.pdf
3. Health Technology Assessment - http://www.assr.it/health_TA.html
4. Bazzi A. Le cure difensive: esami e farmaci poco utili per evitare cause. Corriere della Sera 24/9/09.
5. Stone JH. Incidentalomas — Clinical Correlation and Translational Science Required. NEJM 2006, 354: 2748-9.

Depenalizzazione dell’atto medico: mito o realtà?

Bruno Raggiunti, Gianfranco Iadecola

U.O. di Endocrinologia, P.O. Atri, ASL Teramo

Da alcuni anni un destino inesorabile si è abbattuto sul mondo professionale dei medici: la denuncia penale per malpractice. I dati dicono che 9 cause su 10 si concludono con l’assoluzione del medico. Si ha l’impressione che l’arte medica venga assimilata a quella matematica, va comunque ricordato che la medicina non è

una scienza esatta e si deve tenere sempre conto della variabile biologica, rappresentata dal corpo umano e dalle possibili complicanze, incompatibili e imprevedibili, insite nelle cure stesse. In Italia esiste la proposta di legge n° 974, per l’abolizione del processo penale al medico, in caso di imperizia e/o negligenza, come previsto

dal vigente art. 590 bis del codice penale (morte o lesione come conseguenza della professione medica), ma fino ad oggi la proposta non è ancora stata convertita in legge. Si auspica da parte del mondo sanitario un nuovo sistema giudiziario, che sia rispettoso dei diritti di tutte le parti ed in linea con le legislazioni degli altri paesi europei. L'intenzione del legislatore, più che depenalizzare il reato del medico, è quella di separare le responsabilità civili, cioè il risarcimento del danno, da quelle penali. Lo spirito della legge è di aumentare le garanzie per i pazienti vittime di errori e snellire le procedure di risarcimento, senza depenalizzare l'imperizia, la negligenza e il dolo. D'altronde le lesioni o la morte costituiscono un rischio ineliminabile connesso all'esercizio della professione medica. Nonostante ciò, il medico coinvolto in un evento avverso che ha prodotto un danno al paziente ne sopporta per lungo tempo le conseguenze psicologiche e materiali. In Italia, quando un medico commette un errore può essere sottoposto ad un processo penale con il rischio della prigione, essere condannato a risarcire indennizzi per cifre che non guadagnerà in tutta la sua vita lavorativa e può essere licenziato dall'Azienda dove ha lavorato per anni, fino all'espulsione dall'Ordine Professionale perdendo la possibilità di svolgere l'unica professione che conosce. Per quanto riguarda l'Europa, solo in pochi paesi i reati medici vengono puniti penalmente; altrove si dà per scontato che chi opera e prescrive una cura non abbia un atteggiamento lesivo, per cui è assurdo che in Italia quando un sanitario sbaglia venga accomunato a chi commette un omicidio in stato di ubriachezza (art. 590 bis c.p.). Per evitare ciò il medico cerca di difendersi attraverso la cosiddetta "medicina difensiva", cioè prescrivendo al paziente, esami, ricoveri o cure che in base alla sua esperienza riterrebbe superflui, ma che potrebbero diventare prove fondamentali in caso di citazione in giudizio. Ogni anno il SSN paga intorno ai 20 miliardi di euro per analisi di tipo precauzionale. La proposta di legge n°974 ha l'obiettivo di alleggerire il disagio di fronte al notevole aumento del contenzioso medico-legale ed alla richiesta di "risarcimento a tutti i costi". Il nuovo disegno di legge nasce con la

necessità di dividere le responsabilità civili da quelle penali anche per mettere in linea da un punto di vista procedurale (nel caso di un errore medico) l'Italia con gli altri paesi. In effetti, in Europa, considerando la peculiarità dell'attività sanitaria e, soprattutto, la natura dell'atto medico che incide per definizione sull'integrità fisica delle persone a fini terapeutici, l'errore medico non solo non è sanzionato penalmente, ma addirittura l'indennizzo per il risarcimento viene corrisposto al paziente direttamente dallo stato. Inoltre, merita ricordare che troppo spesso la "denuncia penale" viene usata come percorso abbreviato ed economico (il processo penale si istruisce e si celebra a spese dello stato) per ottenere il risarcimento del danno in modo più semplice e meno costoso. Il risarcimento potrebbe essere definito in sede stragiudiziale, dopo accertamento da parte di una commissione di esperti, dell'esistenza di un errore procedurale. In altri termini depenalizzare non vuol dire cancellare la responsabilità del camice bianco, ma solo ridefinirla meglio, sostituendo il reato penale per la *malpractice* mediante altre ed alternative soluzioni di tutela del paziente. Solo in pochi paesi l'errore medico può essere perseguito penalmente; nelle altre nazioni, comprese quelle africane, si hanno forme di tutela stragiudiziale, come la conciliazione, pressoché sconosciuta in ambito sanitario italiano. Ritengo sia giunto il momento di correggere una legislazione eccessivamente penalizzante per il medico. Non credo sia giusto che un sanitario vada in prigione se ha fatto un errore; può essere punito tramite meccanismi professionali. È indispensabile, quindi, introdurre nel Codice Penale e Civile una serie di nuovi articoli che definiscano la colpa professionale, legata ad un atto medico, e chiariscano i meccanismi del nesso di causalità. Attualmente la giurisprudenza non dà margini di certezza, i tribunali decidono in modo discrezionale, non c'è uniformità e i cittadini possono fare causa contro tutti e tutto. Certamente siamo d'accordo che la negligenza, l'imperizia e il dolo dovranno restare in ambito penale. Altro conto sono gli errori che non derivano da omissioni o superficialità tecnico-scientifica, che dovrebbero essere esclusivamen-

te di interesse civile. Si ritiene opportuno che vengano istituite, oltre a task force per il rischio clinico, anche commissioni di esperti nelle ASL per definire in sede stragiudiziale un contenzio-

so di tipo medico, anche perché si ha la sensazione che non solo in sede penale ma anche in sede civile il medico parta comunque sfavorito per il giudizio definitivo.

Aziende Ospedaliere: amiche o nemiche?

Ernesto Mancini

Direttore Amministrativo, Azienda Ospedaliera di Verona

Il rapporto tra l'ente pubblico sanitario (Aziende Ospedaliere ed Ulss) e i propri medici in materia di responsabilità civile per danni cagionati agli utenti in occasione dell'attività professionale medica, è disciplinato in modo chiaro da norme di rango costituzionale e di legislazione ordinaria. Particolare valore hanno, al riguardo, l'art. 28 della Costituzione e gli art. 2043 e seguenti del codice civile.

L'art. 28 della Costituzione prevede che i funzionari e i dipendenti dello Stato e degli enti pubblici sono direttamente responsabili, secondo le leggi penali, civili e amministrative, degli atti compiuti in violazione di diritti. In tali casi la responsabilità civile si estende anche allo Stato ed agli enti pubblici. È di tutta evidenza, stante questo preciso dettato costituzionale, che nessuna norma di legge ordinaria potrebbe deresponsabilizzare il medico ospedaliero per i casi di malpractice dovuti a propria responsabilità. Se così accadesse, la legge ordinaria sarebbe passibile di dichiarazione di incostituzionalità, in quanto in contrasto col principio di responsabilità di cui al citato art. 28. Altra cosa, ovviamente, può essere la depenalizzazione della condotta dannosa, poiché in questo caso rimarrebbe la responsabilità ma sarebbe non più di tipo penale ma di tipo amministrativo e civile (sanzione amministrativa e obbligo di risarcire il danno).

A sua volta l'art 2043 del codice civile stabilisce che qualunque fatto doloso o colposo, che cagioni ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che lo ha commesso a risarcirlo. A parte il dolo, che in questa sede ovviamente non interessa, va detto che la colpa può derivare da:

- negligenza, quando si è agito con superficialità, svogliatezza, disattenzione, trascuratezza;
- imprudenza, quando si è agito senza adottare le dovute cautele dettate dall'ordinaria esperienza, ovvero con eccessiva fretta o avventatezza;
- imperizia, quando vi è la mancanza di esperienza o carenza di nozioni tecniche e scientifiche, nonché di sufficiente esperienza pratica richiesta per l'esercizio di quella determinata attività;
- violazione di leggi, regolamenti, discipline, quando, tra il comportamento assunto e il comportamento che si doveva assumere secondo regole prefissate, vi è un certo contrasto che ha prodotto, come conseguenza, il danno ingiusto (es. violazione di protocolli operativi, normativa sulla radioprotezione, ecc).

Vale la pena di ricordare che per i medici non valgono, ai fini dell'affermazione della responsabilità civile, le regole che valgono per gli altri pubblici dipendenti circa la limitazione della responsabilità ai soli casi di colpa grave. Si è infatti affermata nel tempo una certa giurisprudenza secondo cui "La responsabilità dell'ente ospedaliero, gestore di un servizio pubblico sanitario, per i danni subiti da un privato a causa della non diligente esecuzione della prestazione medica, inserendosi nell'ambito del rapporto giuridico fra l'ente gestore ed il privato che ha richiesto ed usufruito del servizio, ha natura contrattuale di tipo professionale; ne consegue che la responsabilità diretta dell'ente e quella del medico, inserito organicamente

nell'organizzazione del servizio, sono disciplinate, in via analogica, dalle norme che regolano la responsabilità professionale medica in esecuzione di un contratto d'opera professionale, senza che possa trovare applicazione, nei confronti del medico, la normativa prevista dagli art. 22 e 23 d.p.r. 10 gennaio 1957 n. 3 (colpa grave), con riguardo alla responsabilità degli impiegati civili dello stato per gli atti compiuti in violazione dei diritti dei cittadini (Cass., sez. III, 27-05-1993, n. 5939, Cass., sez. III, 11-04-1995, n. 4152, Cass., sez. III, 27-07-1998, n. 7336). Si tratta di giurisprudenza costante.

Ed ancora. La responsabilità del medico dipendente ospedaliero deve qualificarsi contrattuale, al pari di quella dell'ente gestore del servizio sanitario, non già per l'esistenza di un pregresso rapporto obbligatorio insorto tra le parti, bensì in virtù di un rapporto contrattuale di fatto originato dal «contratto» sociale (Cass., sez. III, 22-01-1999, n. 589).

Tutto ciò ha notevoli conseguenze: su onere prova (a carico del medico - art. 1218 cc), su prescrizione (10 e non 5 anni), su non limitazione alla colpa grave (al contrario degli altri dipendenti pubblici).

È opportuno pertanto aggiungere, ai sopra riferiti concetti di colpa (negligenza, imprudenza, imperizia, violazione di ordini e discipline ex art. 2043 cc), anche i seguenti principi legislativi riguardanti la disciplina generale della responsabilità contrattuale e che vengono generalmente applicati nell'ambito della responsabilità medica, la quale, come detto, è di tipo contrattuale.

- Art. 1218 cc – responsabilità del debitore: il debitore che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento ... è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile.
- Art. 1176 cc – diligenza nell'adempimento: nell'adempire l'obbligazione il debitore deve usare la diligenza del buon padre di famiglia. Nell'adempimento di obbligazioni inerenti all'esercizio di un'attività professionale, la diligenza deve valutarsi con

riguardo alla natura dell'attività esercitata (diligenza del buon professionista).

- Art. 2236 cc – delle professioni intellettuali – responsabilità del prestatore d'opera: se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni se non in caso di dolo o di colpa grave. Per i casi di malpractice medica, dunque, il limite della colpa grave torna per i casi particolarmente complessi e difficili.

Ferma, dunque, la disciplina legislativa che delinea i presupposti della responsabilità contrattuale dei medici, va ricordato che per tali professionisti è prevista apposita specifica copertura assicurativa a carico dell'Azienda di appartenenza. Al riguardo l'art. 21 del contratto collettivo nazionale vigente prevede espressamente che le aziende garantiscano un'adeguata copertura assicurativa della responsabilità civile di tutti i dirigenti, ivi comprese le spese di giudizio ai sensi dell'art. 25 del CCNL dell'8 giugno 2000, per le eventuali conseguenze derivanti da azioni giudiziarie dei terzi, relativamente alla loro attività, ivi compresa la libera professione intramuraria, senza diritto di rivalsa, salvo le ipotesi di dolo o colpa grave. Si tratta, come è evidente, di un diritto "pieno" del medico dipendente ad essere assicurato e ciò comporta una serie di obblighi a carico dell'azienda. Tra tali obblighi si ricordano:

- copertura adeguata quanto a massimali e disciplina assicurativa: non possono al riguardo esservi polizze carenti nei massimali, né possono porsi a carico degli interessati eventuali franchigie previste dalla polizza. Ove ciò accadesse, il medico non potrebbe subirne le conseguenze stante la pienezza del suo diritto;
- gli oneri per la copertura dell'eventuale colpa grave non possono che essere a carico degli interessati (ma il CCNL prevede un prezzo per così dire "politico" e perciò non gravoso a carico dei medici).

È molto importante che l'assicurazione onori il contratto secondo le regole tipiche di tutti i contratti, tra le quali vanno ricordati l'obbligo di lealtà e l'obbligo di non creare

situazioni pregiudizievoli all'altra parte. Sono sanzionabili, da questo punto di vista, casi di mala gestione che si verificano in particolare quando la Compagnia assicuratrice ingiustificatamente non riconosce un indennizzo, o assume atteggiamenti defatigatori e di rinvio pur di fronte a casi certi di risarcimento dovuto.

Come si vede, in materia di responsabilità, le regole del gioco sono molto chiare, per cui non si tratta di configurare l'Amministrazione come amica o nemica, dovendo questa semplicemente atteggiarsi quale datore di lavoro

leale e trasparente che garantisce i diritti del professionista (garanzia assicurativa, diritto di difesa, leale collaborazione, fornitura di adeguate risorse professionali, ecc.) e nello stesso tempo richiede giustamente che l'attività professionale non sia caratterizzata da negligenza, imprudenza, imperizia, violazione di ordini e discipline, essendo chiaro che di mezzo è in gioco il diritto alla salute del cittadino, quale diritto fondamentale e di rango costituzionale, sul quale occorre porre il massimo della propria professionalità di medici e di amministratori.

Dibattito: i consigli dell'avvocato, il parere dei giudici

Discussants: **Gianfranco Iadecola, Lara Ghermandi, Maria Cristina Motta**

Aula Blu 1

Tireopatie Iatrogene

(con Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)

Amiodarone e iodio

Leone Ferrari

UO di Endocrinologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

L'Amiodarone è un farmaco anti-aritmico impiegato nel trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari. Viene somministrato in forma acuta o cronica, endovena o per os, ad una dose variabile fra 200 e 600 mg/die.

Quattro caratteristiche principali della molecola di Amiodarone sono in grado di interferire con il corretto funzionamento dell'asse ipofisi-tiroide-tessuti periferici:

1. l'elevato contenuto di Iodio: ogni molecola di Amiodarone contiene due atomi di Iodio, che corrispondono al 37% del peso molecolare. Poiché ogni compressa di Amiodarone del peso di 200 mg contiene 75 mg di Iodio, di cui il 10-15% in forma libera, ne deriva che il paziente riceve una quantità quotidiana di Iodio notevolmente superiore a quella ottimale (da 50 a 100 volte), stimata dalla WHO in 200-250 mcg/die;
2. la struttura benzofuranica della molecola, che è simile a quella della L-Tiroxina;
3. l'elevata lipofilia, per cui il farmaco tende ad accumularsi nel tessuto adiposo, nei muscoli, nel fegato, nei polmoni, nel tessuto nervoso, nella cute e nella tiroide;
4. la lunga emivita, sia della molecola base, che è di circa 40-50 giorni, che di alcuni metaboliti attivi, come il Desetil-Amiodarone (DEA), che ha un'emivita di circa 60 giorni.

Alterazioni tiroidee Amiodarone-indotte si verificano nel 14-18% dei pazienti trattati e vanno da semplici alterazioni biochimiche fino a quadri manifesti di ipotiroidismo o tireotos-

sicosi.

Alterazioni biochimiche. L'Amiodarone ha un effetto inibitorio sulla 5' desiodasi di tipo I (soprattutto epatica) e può ridurre l'ingresso nelle cellule bersaglio degli ormoni tiroidei, per competizione metabolica. Tali azioni determinano un aumento più o meno evidente di FT₄, con FT₃ nella norma o ai limiti inferiori e con aumento di rT₃, metabolita inattivo della T₃. Le alterazioni di TSH, che di solito aumenta, sono il risultato sia dell'inibizione della 5' desiodasi di tipo II (ipofisaria), sia dell'azione diretta dell'Amiodarone sulla biosintesi e secrezione ipofisaria di TSH. Queste alterazioni possono rientrare nella norma dopo i primi mesi di trattamento.

Auto-immunità. Per quanto sia noto che l'eccessivo apporto di iodio può indurre auto-immunità, non è altrettanto chiaro se le alterazioni immunitarie siano indotte direttamente o, più probabilmente, siano il risultato della slatentizzazione di un processo auto-immune pre-esistente.

Ipotiroidismo (= Amiodarone-Induced Hypothyroidism – AIH). È più frequente nelle aree Iodo-sufficienti e nelle femmine (F:M ratio 1.5:1). Il carico acuto di Amiodarone può determinare ipotiroidismo per effetto Wolff-Chaikoff, generalmente transitorio. L'AIH di rilievo clinico può essere secondario ad un mancato rientro dall'effetto Wolff-Chaikoff in soggetti in cui si è ipotizzato un lieve difetto di ormonogenesi tiroidea; o il risultato di un processo auto-immune indotto o favorito dall'Amiodarone: è infatti più frequente nei pazienti con tiroidite di Hashimoto pre-esistente;

o ancora il quadro terminale di un processo destrutturante della ghiandola esordito con tireotossicosi di tipo II. Non è indispensabile sospendere la terapia con Amiodarone, tuttavia, quando le condizioni cliniche lo permettano, la sua sospensione è spesso seguita da una spontanea remissione del quadro clinico. È opportuna la terapia tiro-sostitutiva con L-Tiroxina a dosi progressivamente crescenti, fino ad ottenere la normalizzazione del quadro clinico e biochimico, in particolare del TSH.

Tireotossicosi (= Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis - AIT). È più frequente nelle aree Iodo-carenti e nei maschi (M:F ratio 3:1). L'insorgenza della tireotossicosi può essere subitanea e imprevedibile; può manifestarsi anche dopo mesi dalla sospensione della terapia con Amiodarone e può perdurare per 9-12 mesi. Le AIT vengono distinte in I e II tipo.

- La Tireotossicosi di I Tipo è il risultato dell'eccessivo apporto di Iodio in un soggetto con patologia tiroidea pre-esistente ed è paragonabile al quadro dello Jod-Basedow. La diagnosi è biochimica (TSH inibito; FT3 e FT4 aumentati; TRAb e Ab-TPO spesso presenti) e morfologica (Iodocaptazione normale o aumentata; evidenza ecografica di ipertrofia diffusa e/o nodulare con vascolarizzazione aumentata alla CFDS-Color Flow Doppler Sonography). La terapia è tireostatica con dosi relativamente alte di Metimazolo (40-60 mg/die) o di Propiltiouracile (400-800 mg/die). L'associazione di Perclorato di Potassio (1 g/die) sinergizza quella delle Tionamidi,

ma non deve essere protratta oltre il mese, per gli effetti mielo- e nefro-tossici, dose e tempo-dipendenti. Nei casi estremi può rendersi necessaria la Tiroidectomia Totale.

- La Tireotossicosi di II Tipo (AIT II) è il risultato di una eccessiva dismissione di ormone tiroideo pre-formato ed è a tutti gli effetti paragonabile ad un processo destrutturante di tipo tiroiditico subacuto. L'Interleuchina-6 è notevolmente aumentata, mentre l'uptake di iodio è pressochè nullo, così come non vi è evidenza di vascolarizzazione alla CFDS. La terapia è corticosteroidica (e.g. Prednisone 50-75 mg/die a scalare in 3-4 mesi o Desametasone 3-4 g/die).

Non sempre la distinzione fra AIT I e AIT II è così netta. Sono infatti descritte forme miste.

L'insorgenza di un quadro clinico manifesto è imprevedibile. Tuttavia, poichè è più frequente in pazienti con patologia gozzigena e/o autoimmune pre-esistenti, una corretta valutazione clinica dei candidati alla terapia con Amiodarone dovrebbe essere completata con l'Ecografia tiroidea e il dosaggio del TSH e degli AbTPO.

Bibliografia essenziale

1. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001, 22: 240-54.
2. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001, 11: 511-9.
3. Piga M, Serra A, Boi F, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008, 33: 213-28.

Litio e antiepilettici

Laura Fugazzola

Unità di Endocrinologia, Fondazione Policlinico IRCCS, Milano

Le interazioni tra il trattamento con **litio**, un farmaco tuttora molto utilizzato nel trattamento dei disturbi bipolari, e la funzione tiroidea sono note da molti anni. In particolare, il trattamento con litio si associa ad ipotiroidismo

subclinico o conclamato nel 30% e nel 15% dei pazienti rispettivamente. Può comparire da subito o dopo molti anni di terapia, anche se in genere si sviluppa durante i primi anni di trattamento, in donne di età media e in presenza di

autoimmunità tiroidea. L'effetto inibitorio del litio avviene prevalentemente a livello della secrezione ormonale, anche se sono stati descritti effetti a livello dell'uptake di iodio, del rilascio e dell'accoppiamento. È stato anche ipotizzato che nella maggior parte dei pazienti possano operare meccanismi compensatori che preven- gono lo sviluppo dell'ipotiroidismo. In presenza però di fattori di rischio, sia ambientali (come il deficit di iodio) che intrinseci (background immunogenico), i meccanismi compensatori potrebbero essere meno efficienti e potrebbero quindi emergere le conseguenze cliniche.

A differenza dell'ipertiroidismo iodio-in- dotta, la tireotossicosi associata al litio non è frequente ed avviene in genere dopo molti anni di trattamento. Il meccanismo non è chiaro, ma sono stati descritti sia l'induzione di auto- anticorpi che la comparsa di oftalmopatia base- dowiana; sono stati inoltre riportati quadri istologici sia di tireidite autoimmune che di tireidite distruttiva.

L'effetto inibitorio del litio sulla secrezio- ne di ormone tiroideo e iodio possono essere sfruttati a scopo terapeutico nel trattamento dell'ipertiroidismo grave (per es. dopo amio- darone) oppure per aumentare l'efficacia della terapia con radioiodio.

Dal punto di vista clinico, i pazienti che eseguono terapia con litio dovrebbero essere esa- minati regolarmente per quanto riguarda segni e sintomi e la funzionalità tiroidea dovrebbe essere controllata ogni 6-12 mesi. Sono inoltre indicati il dosaggio degli auto-anticorpi e l'esecuzione di ecografia tiroidea da ripetersi ogni 2-3 anni. Va sottolineato che eventuali disfunzioni tiroidee non devono costituire controindicazioni assolute al trattamento con litio, così come il trattamento con litio non va sospeso se un paziente sviluppa alterazioni della funzionalità tiroidea.

Per quanto riguarda le interazioni tra funzio- ne tiroidea e **farmaci antiepilettici**, è noto da più di 30 anni che la somministrazione di fenitoina si associa ad una riduzione, anche marcata, dei livelli di ormoni tiroidei, pur in presenza di concentrazioni di TSH solo lie- vemente alterate. Effetti simili, ma di minore intensità, sono stati riportati per la carbamazepina che può tuttavia potenziare l'effetto di altri farmaci antiepilettici se usata in combinazione. Gli effetti degli antiepilettici sui livelli di ormo- ni tiroidei sono dovuti all'interferenza con il legame alla thyroxine-binding globulin (TBG) e all'attivazione di enzimi microsomiali epatici, con conseguente aumento del metabolismo pe- riferico degli ormoni tiroidei.

Interferone e immunomodulatori

Paolo Zuppi

Unità Operativa di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini-Roma

Gli immunomodulatori sono farmaci in grado di modificare la risposta immunitaria, stimolandola o sopprimendola. Gli interferoni (IFN alfa, beta, gamma) sono citochine pro- dotte dal sistema immunitario in risposta a di- versi stimoli (virus, cellule tumorali, ecc.), che determinano inibizione della replicazione virale e maggiore resistenza all'infezione mediante l'attivazione dei macrofagi e dei natural killer. Le indicazioni terapeutiche degli IFNs sinte- tici sono molteplici: sclerosi multipla, patolo- gie onco-ematologiche, melanoma, carcinoma

renale, carcinoide, ma la condizione clinica in cui l'IFN è maggiormente utilizzato è l'epatite da HCV. Circa il 3% della popolazione umana è HCV+ e l'infezione, se non trattata, provo- ca l'insorgenza di cirrosi epatica in 20 anni nel 30% dei casi. La terapia con IFN alfa, deter- mina la riduzione o l'eliminazione del virus nel 50-80%, con risultati migliori nei genotipi virali 2 e 3. L'IFN alfa, con meccanismi eziopa- togenetici ancora non ben identificati (apoptosi dei tireociti; alterazione della sintesi, del rilascio e del metabolismo periferico ormonale) può

provocare una patologia tiroidea che necessita correzione farmacologica nel 5-20% dei pazienti trattati. Pertanto, prima di iniziare la terapia, il rapporto costo-beneficio deve essere attentamente valutato in ogni singolo caso, in stretta collaborazione con l'infettivologo curante. Fattori di rischio per tireopatia in corso di terapia con IFN sono il sesso femminile, l'età avanzata, la presenza di anticorpi anti-tiroidei, l'età avanzata, la presenza di ecostruttura tiroidea ipoecogena, la familiarità per patologie tiroidee autoimmuni, una disfunzione tiroidea in corso di una precedente terapia con IFN, l'etnia asiatica. Prima della terapia con IFN è bene valutare FT₄, TSH, ecografia tiroidea, AbTPO e AbTG. Durante la terapia, nei pazienti a rischio, è indicato controllare il TSH ogni 2 mesi, fino a 6 mesi dalla sospensione; nei pazienti non a rischio, controllare il TSH ogni 3-4 mesi, fino a 6 mesi dalla sospensione. In caso di comparsa di ipotiroidismo, sarà sufficiente somministrare una terapia sostitutiva con L-T₄, senza sospendere il trattamento con IFN. L'ipertiroidismo può essere dovuto a tiroidite distruttiva tossica o a malattia di Basedow. La diagnosi differenziale si basa su Ab anti recettore TSH, scintigrafia tiroidea con curva di captazione ed ecografia tiroidea. Nei casi di ipertiroidismo lieve ben sopportato dal paziente è possibile continuare la terapia con IFN, monitorando strettamente sia la clinica

che il laboratorio. In caso di ipertiroidismo grave può essere necessario sospendere la terapia e praticare una terapia definitiva dell'ipertiroidismo (radiometabolica o chirurgica).

Recentemente sono stati segnalati casi di tireopatia anche in corso di terapia con INF beta in pazienti affetti da sclerosi multipla.

Farmaci immunosoppressori sono utilizzati in pazienti affetti da patologie autoimmunitarie e in pazienti che abbiano ricevuto un trapianto d'organo. In tale situazione è descritta un'aumentata incidenza di carcinomi tiroidei e di malattia di Basedow alla sospensione.

Bibliografia essenziale

1. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3656-61.
2. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36: 1051-66.
3. Lee J, Jeong JJ, Lee YS, et al. Incidence and clinical behavior of papillary thyroid carcinoma in renal allograft recipients: a single center experience. *Transplant Proc* 2008, 40: 3751-4.

Target terapia

Fabrizio Monaco

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara

Si definisce "Target terapia" o "Targeted therapy" l'utilizzo di farmaci indirizzati verso uno specifico bersaglio molecolare (1). Dal punto di vista farmacologico tale definizione è molto vaga e include un'ampia varietà di farmaci impiegati in vari settori della medicina; nella pratica clinica essa è utilizzata prevalentemente in campo oncologico per indicare l'uso di farmaci che interferiscono direttamente con molecole coinvolte in

modo specifico nella proliferazione neoplastica e/o nel processo di metastatizzazione (1). La maggior parte dei farmaci appartenenti a questa classe sono di recente introduzione e i dati disponibili riguardo i loro effetti collaterali debbono essere considerati ancora non definitivi. Essi possono essere raggruppati in base al loro meccanismo d'azione in inibitori delle tirosin-kinasi, anticorpi monoclonali e antagonisti recettoriali.

Inibitori delle Tirosin-kinasi (TK)

Agiscono inibendo la trasduzione del segnale dei recettori ad attività tirosin-chinasica. Ciascun farmaco interferisce con più molecole, tra le quali sono comprese: il recettore del VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), il recettore del PDGF (Platelet Derived Growth Factor) e i recettori RET e KIT. In letteratura sono stati descritti effetti collaterali sulla funzione tiroidea dei farmaci in uso da maggior tempo: sunitib, imatinib, motesanib e sorafenib, ma si consiglia di valutare la funzione tiroidea in tutti i pazienti da sottoporre a terapia con qualsiasi inibitore delle TK (2).

Il **Sunitib** è un inibitore dei recettori del VEGF, PDGF, RET e KIT utilizzato nel trattamento del carcinoma renale metastatico e dei tumori di origine stromale dell'apparato gastroenterico (GIST). A partire dal 2005 numerosi studi hanno evidenziato la comparsa di ipotiroidismo in una percentuale variabile dal 14 al 85% dei pazienti trattati con tale farmaco. Lo studio più accurato effettuato su 59 pazienti ha evidenziato un aumento del TSH al di sopra del range di normalità nel 61% dei pazienti, con necessità di terapia sostitutiva nel 27% dei casi. L'ipotiroidismo è generalmente transitorio, ma nei casi trattati per lungo tempo può divenire permanente. Il meccanismo patogenetico responsabile dell'ipotiroidismo non è completamente conosciuto; sono stati ipotizzati: l'istaurarsi di una tiroidite distruttiva, la riduzione dell'uptake dello iodio e l'inibizione dell'attività della tireoperossidasi (TPO) (2).

L'**Imatinib** è un inibitore della proteina di fusione BCR-ABL ad attività tirosin-chinasica, del recettore del PDGF e di KIT, utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica, dei GIST e del carcinoma midollare della tiroide (CMT). Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale è stato osservato un aumento del fabbisogno di L-tiroxina in corso di trattamento con imatinib. Nessuna alterazione della funzione tiroidea è stata osservata invece nei pazienti non tiroidectomizzati. L'aumentato fabbisogno di L-tiroxina non sembra essere correlato ad una inibizione del suo assorbimento. È stato ipotizzato che l'imatinib aumenti la clearance di T₄

e T₃, inducendo l'attività dell'enzima uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) (2).

Il **Motesanib** è un inibitore dei recettori del VEGF, del PDGF, RET e KIT, utilizzato come farmaco di seconda linea nei tumori differenziati della tiroide, nel MTC e in altri tumori solidi. I dati al momento disponibili sugli effetti di questo farmaco sulla funzione tiroidea riguardano solo i pazienti tiroidectomizzati, dove è stato osservato un aumento del fabbisogno di L-tiroxina nel 22-61% dei pazienti trattati. Si ritiene che il motesanib agisca sul metabolismo degli ormoni tiroidei in modo analogo all'imatinib (2).

Il **Sorafenib** è un inibitore dei recettori del VEGF, del PDGF, RET e KIT e delle proteine BRAF e RAF1, utilizzato nel trattamento di vari tumori solidi. Nel 18% dei pazienti trattati con questo farmaco è stata osservata la comparsa di ipotiroidismo. Si ipotizza che il meccanismo patogenetico responsabile di questo effetto sia connesso con l'inibizione di RAF1 (2).

Sulla base dei dati finora disponibili la maggior parte degli autori è concorde nell'effettuare una valutazione della funzione tiroidea in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con i farmaci inibitori delle TK, effettuando quindi controlli mensili durante il trattamento. Poiché nella maggior parte dei casi l'ipotiroidismo è transitorio, la terapia sostitutiva è consigliata solo per le forme conclamate (2).

Anticorpi monoclonali

Vengono utilizzati sia per la terapia dei tumori che di malattie immuno-mediate. La maggior parte di loro agiscono legando e bloccando l'attività di specifici recettori presenti sulla superficie cellulare, quali il recettore per l'EGF o i recettori linfocitari CD20, CD33 e CD52. Alcuni anticorpi legano specifiche molecole non recettoriali, come mTOR, VEGF, TNF- α , ecc. Effetti collaterali a livello tiroideo sono stati descritti solo per alcuni di essi.

L'**Alemtuzumab** è un anticorpo, diretto contro la molecola CD52, che causa deplezione linfocitaria e viene utilizzato soprattutto nella terapia dei linfomi e della sclerosi multipla. Determina tireopatie autoimmuni, prevalentemente

mente ipertiroidismo, in circa 1/3 dei pazienti, anche dopo 3 anni dalla fine del trattamento (3).

L'**Etanercept** è un anticorpo diretto contro il TNF- α , utilizzato soprattutto nella terapia delle malattie reumatiche. Sono stati descritti casi sporadici di tireopatie (ipertiroidismo e tiroidite subacuta) nei pazienti in terapia con questo farmaco.

I **radioanticorpi** sono anticorpi monoclonali (tra i quali il rituximab, il tositumomab e l'ibritumomab) ai quali è legato un radioisotopo con il fine di veicolare in modo specifico alle cellule bersaglio le radiazioni ionizzanti. Il radioisotopo più frequentemente usato è lo ^{131}I . Sebbene il protocollo terapeutico preveda di associare alla terapia con anticorpi leganti lo ^{131}I l'uso di soluzione satura di ioduro di potassio per inibire la captazione tiroidea, la comparsa di ipotiroidismo è descritta in circa il 18% dei pazienti trattati (4).

Antagonisti recettoriali

Comprendono numerosi farmaci che sono utilizzati nella "target terapia" oncologica. Solo per alcuni di essi sono stati descritti effetti collaterali sulla funzione tiroidea di rilevanza clinica (5).

Il **bexarotene**, agonista selettivo del recettore X dell'acido retinoico (RXR) inibisce la sintesi di TSH e causa ipotiroidismo centrale nel 40-50% dei pazienti trattati con alte dosi.

L'**aminoglutetimide** può causare la comparsa di ipotiroidismo e gozzo, anche se più frequentemente si osservano solo modificazioni dei parametri di laboratorio, come la riduzione di FT₄ e FT₃ e l'aumento di TSH senza manifestazioni cliniche evidenti.

Il **Tamoxifene** può causare ipotiroidismo transitorio, mentre il **raloxifene** determina ridotto assorbimento di L-tiroxina nei pazienti in terapia con ormone tiroideo.

Bibliografia essenziale

1. Sledge GW Jr. What is targeted therapy? *J Clin Oncol* 2005, 23: 1614-5.
2. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 331-6.
3. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008, 359: 1786-801.
4. Kaminski MS, Radford JA, Gregory SA, et al. Re-treatment with I-131 Tositumomab in patients with non-Hodgkin's lymphoma who had previously responded to I-131 Tositumomab. *J Clin Oncol* 2005, 23: 7985-93.
5. Giuliani C, Monaco F. Tiroide e farmaci. In Monaco F (ed) *Le Malattie della Tiroide*. SEU Roma, 2007, 663-74.

Caso clinico

Mauro Schiesaro

Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Thiene (Vicenza)

Caso Clinico 1

MK, donna di 74 anni, affetta da ipertensione arteriosa, si reca in Pronto Soccorso, inviata dal curante, in quanto da alcune settimane lamenta cardiopalmo tachiaritmico, dispnea, inizialmente da sforzo e poi anche a riposo, dispnea parossistica notturna ed ortopnea, edemi declivi con contrazione della diuresi.

La paziente viene inizialmente sottoposta ad accertamenti di base e si conclude per uno scompenso cardiaco congestizio in presenza di fibrillazione atriale ad insorgenza non databile, con elevata risposta ventricolare; ne consegue il ricovero in reparto medico.

La Signora viene approfonditamente studiata ed emerge un grave quadro di tireotossi-

così e di marcata cardiopatia ipertensiva con discreto deficit di pompa del ventricolo sinistro. Segnale che l'ecografia tiroidea viene data come "normale" e che risultano negativi gli anticorpi anti recettore del TSH, mentre vi è debole positività per anticorpi anti-perossidasi.

Viene quindi trattata Metimazolo (30 mg/die) in associazione con diuretici, digitale, beta-bloccanti, ecc. e viene dimessa dopo 8 giorni di degenza, con diagnosi di "Ipertiroidismo da gozzo tossico diffuso, fibrillazione atriale persistente ad elevata risposta ventricolare, cardiopatia ipertensiva scompensata".

A distanza di un mese circa, pur in presenza di un netto miglioramento del quadro clinico, persiste un grave ipertiroidismo e compare orbitaria a grandi bolle.

La paziente si rivolge al Ns. ambulatorio, viene sospeso il Metimazolo, ripete l'ecografia del collo che dimostra ghiandola ingrandita e finemente disomogenea senza noduli; ripete pure anticorpi anti-TPO e TSI con risultati analoghi ai precedenti. Si decide per una Scintigrafia tiroidea, che risulta essere muta e, di conseguenza, per un dosaggio di ioduria che è decisamente elevato (ci siamo dimenticati però di dire che la paziente soffre di stipsi da sempre). In conseguenza di ciò, ci orientiamo verso una diagnosi sempre più frequente al giorno d'oggi.

Caso Clinico 2

LT, maschio, 63 anni, affetto da neoplasia renale a cellule chiare, metastatica in trattamento con Sunitinib. In anamnesi patologica remota, tireotossicosi da Morbo di Basedow trattato con tireostatici e successivamente con Radioiodio. Il paziente, al momento di iniziare il trattamento con inibitore della Tirosin-Kinasi, ha

una funzione tiroidea assolutamente nei limiti della norma.

Dopo 4 settimane circa di terapia viene inviato al nostro Ambulatorio per calo ponderale di circa 5 Kg, tachiaritmia fibrillatoria, astenia e tremori. Emerge un importante quadro di tireotossicosi con un aspetto ecografico della ghiandola compatibile con gozzo semplice, senza né alterazioni dell'ecostruttura né dell'ecogenicità. Negativi gli anticorpi anti recettore del TSH.

Si instaura adeguata terapia, che nel giro di meno di un mese consentirà il raggiungimento dell'eutiroidismo.

Non sono comuni i casi di tireotossicosi in corso di terapia con Sunitinib, dal momento che molto più di frequente può essere osservata l'ipofunzione ghiandolare. Il caso in questione, apparentemente semplice, lascia però aperti alcuni quesiti, quali il meccanismo attraverso il quale Sunitinib determinerebbe tireotossicosi e di conseguenza il protocollo terapeutico utile per il controllo di questo effetto collaterale, la sua reversibilità ed eventuale evoluzione verso altra tireopatia, e, infine, i fattori predisponenti individuali.

Bibliografia essenziale

1. Torino F et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009, 6: 219–28.
2. Grossmann M, et al. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol* 2008, 69: 669–72.
3. Mannavola D, et al. A Novel Tyrosine-Kinase Selective Inhibitor, Sunitinib, Induces Transient Hypothyroidism by Blocking Iodine Uptake. *JCEM* 2007, 92: 3531–4.

Aula Blu 2

Ipercortisolismo subclinico

Problemi diagnostici

Giuseppe Reimondo*Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna I, Orbassano (TO)*

Approximately 5–20% of incidentally discovered adrenal adenomas secrete cortisol autonomously, depending on variable screening protocols. The concept of subclinical Cushing's syndrome (SCS) has been introduced to characterize a condition of autonomous and dysregulated cortisol secretion, not fully restrained by pituitary feedback, that may cause a mild cortisol excess. Adrenocortical adenoma is by far the leading cause of SCS that, however, has been also demonstrated in some patients with adrenocortical carcinoma. By definition, the patient should not present a clear Cushing phenotype, even if some physical stigmata suggestive of hypercortisolism (e.g. facial fullness and central obesity) can be identified with a careful second examination after detection of an adrenal mass. The pathophysiology of this disorder is straightforward, but the demonstration of subclinical Cushing's syndrome is extremely difficult in practice. Secretion of cortisol is distributed continuously among patients with adrenal incidentalomas along a spectrum from non-functioning to autonomous cortisol producing adenoma. In addition, the standard biochemical tests used to screen Cushing's syndrome are generally ill-suited to the assessment of patients who have no, or only mild, signs of cortisol excess. In this clinical setting, the a priori probability of subclinical Cushing's syndrome is roughly comparable with the false-positive rate of the tests used for screening. Moreover, the different work-up protocols and variable criteria used to define subclinical cortisol excess, as well as the different inclusion criteria and size of the reported series, amplify the current uncertainty on what strategy is best

suitable to detect adrenal subclinical autonomous glucocorticoid hypersecretion. The bottom line is that we currently do not have sufficient evidence to define a gold standard for screening for SCS.

A number of alterations of the HPA axis have been associated to clinically inapparent adrenal adenomas. Blunting of the circadian rhythm of cortisol seems more frequent than elevation of UFC and this confirms the view that derangement of the daily secretory pattern of cortisol is an early marker of (subclinical) hypercortisolism. Also low to undetectable ACTH levels have been frequently reported even if technical problems associated with measurement of ACTH concentrations close to the detection limits of the assay affect the utility of ACTH determination to demonstrate functional autonomy of an adrenal adenoma. Use of CRH test does not seem to add significant information to baseline ACTH levels. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels is the most frequent hormonal alteration and was thought to result from suppression of ACTH secretion by autonomous cortisol production. However, it is presently unclear whether a reduction in DHEAS secretion may be interpreted as a marker of functional autonomy. It has to be considered that the age-related decline in DHEAS secretion may hamper recognition of reduced DHEAS concentrations in an aged population. Not surprisingly, the dexamethasone suppression test has been widely employed to unmask subtle abnormalities of cortisol secretion in patients with AI and most authors apply the overnight 1 mg DST, which is easy to perform in clinical practice. Available data suggest that 1 mg DST should be the first screening test; however,

there is no consensus on how to perform the test (dexamethasone dose, single dose versus 2-day administration) and, more importantly, on the cut-point values to consider the test as positive. To provide a standard, in 2002 the NIH state-of-the-science conference panel recommended the 1-mg DST with the traditional threshold of 5 µg/dL (138 nmol/L) to define adequate suppression. Lower cut-off values have been advocated to increase detection of SCS following the recommendations for screening of overt Cushing's syndrome. However, specificity is an issue when post-dexamethasone cortisol thresholds as low as 1.8 µg/dl (50 nmol/l) are used, which may result in more false positive results. Conversely, other authors have suggested the standard 2-day low-dose DST or high-dose (3 mg or even 8 mg) DSTs.

Up to now, there is no direct head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of different DSTs, or different thresholds, to establish a gold standard for screening SCS. Moreover, there are insufficient data linking patient's outcome to the appointed diagnosis. In other terms, the relationships between endocrine findings and patient phenotype remain to be elucidated.

At present, the late night salivary cortisol cannot be included in the screening procedures

for subclinical Cushing's syndrome until more data will become available.

To circumvent the problem of false positive results, it has been advocated that two concomitant abnormal results in the tests used for screening should be demonstrated to diagnose subclinical Cushing's syndrome. Functional autonomy of clinically inapparent adrenal adenomas may be also demonstrated in vivo by iodocholesterol scintigraphy with a typical imaging pattern of unilateral tracer uptake in the adenoma and absent uptake in the contralateral adrenal gland. Scintigraphic uptake may represent a very early sign of functional autonomy, because NP-59 uptake on the side of the mass without visualization of the contralateral adrenal gland (concordant uptake) occurs even with normal biochemical tests. An alternative explanation is that the increased uptake simply reflects the presence of enlarged adrenal tissue. Notwithstanding this uncertainty in the interpretation, adrenal scintigraphy has become progressively less popular because it is time-consuming, expensive and not widely available.

The current uncertainty on what strategy is best suited to detect adrenal cortical autonomy might be solved by finding at what point cortisol excess becomes clinically significant causing clinical apparent morbidity.

Diabete mellito e malattia cardiovascolare

Giorgio Arnaldi

Clinica di Endocrinologia, Polo Universitario-Ospedaliero, Ospedali Riuniti di Ancona

La sindrome di Cushing è gravata da elevata morbilità e mortalità cardiovascolare. Tra i numerosi fattori coinvolti (obesità centripeta, ipertensione arteriosa, dislipidemia, trombofilia), il diabete mellito e l'insulino-resistenza hanno sicuramente un ruolo importante nella genesi di questo problema. I glucocorticoidi svolgono, infatti, un'importante azione sul metabolismo glucidico, aumentando i livelli di glucosio nel sangue attraverso molteplici azioni sul metabolismo intermedio:

- nel fegato stimolano gluconeosintesi e

gluconeogenesi; facilitano, inoltre, l'azione delle catecolamine e del glucagone, aumentando la glicogenesi e la liberazione di substrati energetici;

- nei tessuti periferici (adiposo e muscolare) inibiscono captazione e utilizzazione di glucosio e nel muscolo, inoltre, inibiscono la sintesi proteica; nel tessuto adiposo, attivando la lipolisi, aumentano la liberazione di glicerolo ed acidi grassi. Come conseguenza vi è un aumento della produzione di insulina ed insulino-resistenza.

Nella sindrome di Cushing la prevalenza del diabete è variabile tra il 20% ed il 50%, mentre un'intolleranza interessa il 3-60% dei pazienti.

Nell'ipercortisolismo subclinico, frequente in corso di incidentalomi surrenalici (5-30% dei casi a seconda dei criteri di definizione), almeno per definizione non dovrebbero essere presenti stigmate cliniche di ipercortisolismo. Tuttavia, anche nell'ipercortisolismo subclinico il rischio cardiovascolare è aumentato ed i pazienti presentano obesità, ipertensione, diabete mellito, intolleranza ai carboidrati e sindrome metabolica con maggior prevalenza rispetto alla popolazione generale. Sembra anche che in questi pazienti vi sia un significativo aumento dello spessore dell'intima carotidea. In un recente studio retrospettivo su 210 pazienti, i pazienti con cortisolo notturno elevato presentavano glicemia a digiuno e livelli pressori sistolici aumentati rispetto a soggetti di controllo. È possibile che la lieve ma costante ipersecrezione di cortisolo possa causare o semplicemente aggravare queste morbidità, anche se ancora non è stato dimostrato con chiarezza un rapporto di causa ed effetto.

La storia naturale dell'ipercortisolismo subclinico, inoltre, non è ancora ben definita, mancando studi prospettici controllati, randomizzati, a lungo termine. Analoghi limiti emergono dagli studi condotti su pazienti sottoposti a surrenectomia. Su casistiche molto limitate si è osservata una tendenza soprattutto al miglioramento dei valori pressori, alla riduzione del peso, della glicemia, dell'insulino-resistenza, dei trigliceridi e del fibrinogeno. Al momento vi è un solo studio randomizzato e prospettico a lungo termine che ha valutato gli effetti clinici della surrenectomia in pazienti con incidentaloma surrenalico ed ipercortisolismo subclinico. Tra i 23 pazienti operati, il diabete è migliorato nel 62% dei pazienti (5/8), l'ipertensione nel 67% (12/18), la dislipidemia nel 37.5% (3/8) e l'obesità nel 50% (3/6). Per contro nei pazienti non operati si è osservato un peggioramento degli stessi indici (Toniato 2009).

Un altro aspetto importante, infine, riguarda l'alta prevalenza di ipercortisolismo

subclinico in pazienti con diabete mellito. In questi ultimi anni, infatti, alcuni studi hanno sottolineato che pazienti con diabete mellito possono nascondere una Sindrome di Cushing fino ad allora non diagnosticata. La prevalenza varia a seconda dello studio, retrospettivo o prospettico, e della popolazione studiata, oscillando tra 1% (studio prospettico condotto su 100 pazienti con nuova diagnosi di diabete) (Reimondo 2007) ed il 7% (studio prospettico caso-controllo) (Chiodini 2005). In due differenti studi, infine, condotti su pazienti diabetici scompensati (emoglobina glicata > 8%) ed obesi la prevalenza è risultata rispettivamente del 3.5% (Leibowitz, 1996) e del 2% (Catargi 2003).

Le conseguenze di questi studi nella pratica clinica sono molto importanti, dal momento che il diabete mellito è patologia molto frequente nella popolazione generale. Anche se in caso di scompenso diabetico l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è fisiologicamente attivato ed i test di screening per l'ipercortisolismo possono risultare falsamente positivi, la presenza di un ipercortisolismo subclinico dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con diabete mellito, specialmente se obesi ed in difficile compenso. In ogni caso, saranno necessari ulteriori studi per ben valutare il rapporto costo/beneficio di uno screening dell'ipercortisolismo nella popolazione diabetica non selezionata, considerando l'elevata morbidità di una patologia cronica come il diabete.

Bibliografia essenziale

1. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009, 249: 388-91.
2. Reimondo G, Pia A, Allasino B, et al. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67: 225-9.
3. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani, et al. Association of subclinical hypercortisolism

- with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 837-44.
- Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, 44: 717-22.
 - Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5808-13.

Coinvolgimento osseo e rischio di frattura

Claudia Battista

Divisione di Endocrinologia, Casa di Solievo della Sofferenza, S Giovanni Rotondo (FG)

Terapia chirurgica o conservativa: abbiamo evidenze?

Iacopo Chiodini

UO Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano

Il termine “ipercortisolismo subclinico” (*subclinical hypercortisolism*, SH) si riferisce a una condizione caratterizzata dalla presenza di alterazioni della funzione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene, in assenza di segni o sintomi specifici di ipercortisolismo (1). Questa condizione è descritta nel 30% dei pazienti con massa surrenalica di riscontro incidentale (*incidentaloma surrenalico*, *adrenal incidentaloma*, AI). Considerando che l’AI è presente in più del 4% della popolazione sopra i sessanta anni di età, l’SH sta diventando di riscontro sempre più frequente. L’importanza clinica di questa condizione è discussa, poiché alcuni studi di associazione, ma non tutti, hanno suggerito come possa essere associata ad alcune complicanze croniche tipiche dell’ipercortisolismo conclamato, quali obesità, diabete, ipertensione, dislipidemia ed osteoporosi.

Analogamente, alcuni studi d’intervento, ma non tutti, hanno suggerito come la terapia chirurgica in pazienti con *incidentaloma surrenalico* ed ipercortisolismo subclinico possa determinare un miglioramento delle possibili complicanze croniche dell’ipercortisolismo subclinico. La presente relazione discuterà i dati provenienti da questi studi.

In uno studio prospettico Rossi e colleghi hanno dimostrato che la pressione arteriosa e la glicemia migliorano in un gruppo di 5 pazienti con AI ed SH sottoposti ad intervento chirurgico e non in un gruppo di controllo di 7 pazienti con AI ed SH non operati. Tale studio ha anche mostrato che pressione arteriosa e glicemia migliorano anche in un gruppo di 13 pazienti operati per AI ma senza SH, suggerendo che la diagnosi di SH non sembra avere un’alta sensibilità nell’individuare tutti i soggetti che si possono giovare della terapia chirurgica (1). In tale studio i criteri di diagnosi di SH prevedevano un cut-off elevato (5 mcg/dL) del test di soppressione con desametasone più un’ulteriore

alterazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene: tale criterio restrittivo assicura una buona specificità, ma a discapito di una bassa sensibilità.

Dati simili sono stati riportati in due studi successivi (2, 3), nei quali si è dimostrato il miglioramento della pressione arteriosa e tendenzialmente anche della glicemia in un gruppo di pazienti con AI ed SH trattati chirurgicamente, ma anche in un gruppo di pazienti operati per le dimensioni dell’adenoma con AI e non per la presenza di SH. Non si è invece dimostrato un effetto del trattamento sul peso corporeo. In questi studi il criterio utilizzato per la diagnosi di SH è stato il test di soppressione con desametasone, con un cut-off nel primo studio di 3 mcg/dL e nel secondo di 5 mcg/dL. Il fatto che anche pazienti senza SH si giovino della terapia chirurgica suggerisce come anche i criteri di diagnosi di SH utilizzati in questi studi assicurino una sensibilità non ottimale.

Due studi successivi, uno non controllato di Erbil e coll ed uno controllato di Tsuike e coll, hanno dimostrato un effetto chiaro del trattamento sui livelli di pressione arteriosa, ma non sul peso corporeo e sui livelli glicemici. Al contrario Mitchell e coll (4), utilizzando un cut-off della cortisolemia dopo soppressione con desametasone basso (1 mcg/dL), ed aumentando quindi la sensibilità della diagnosi di SH, hanno osservato il miglioramento della glicemia, peso e pressione arteriosa in un gruppo di pazienti con AI e SH. Tuttavia, la mancanza in questo studio di un gruppo di controllo di pazienti operati senza SH, ha impedito di valutare la specificità della diagnosi di SH posta con questi criteri.

Recentemente in uno studio prospettico randomizzato Toniato e coll hanno dimostrato come la pressione arteriosa e la glicemia, ma non il peso corporeo, migliorino in pazienti con AI e SH sottoposti a intervento chirurgico, ma non in pazienti con AI e SH seguiti

con approccio conservativo. In questo studio la diagnosi di SH prevedeva criteri restrittivi (cortisolo dopo soppressione > 5 mcg/dL oltre ad un altro criterio) e quindi specifici, ma potenzialmente poco sensibili. La mancanza in questo studio di soggetti senza SH ha impedito di valutare l'utilità di questa diagnosi di SH nel predire l'outcome del trattamento.

In uno studio recente retrospettivo infine Sereg e coll non hanno evidenziato miglioramento dopo surrenectomia. In questo studio tuttavia i pazienti affetti e non affetti da SH non erano considerati separatamente.

Riassumendo, gli studi disponibili suggeriscono che in pazienti con AI ed SH il trattamento chirurgico possa determinare il miglioramento della pressione arteriosa e della glicemia, mentre l'effetto di tale trattamento sul peso corporeo appare dubbio. Inoltre, la diagnosi di SH posta con gli attuali criteri non sembra sufficientemente sensibile per escludere con certezza la necessità dell'approccio chirurgico nei pazienti con AI.

Bibliografia essenziale

1. Rossi R, Tauchmanovà L, Luciano A, et al.

Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1440-8.

2. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentalomas by surgical resection. *Clin Endocrinol* 2001, 54: 797-804.
3. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 213-9.
4. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not so subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* 2007, 142: 900-5.
5. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009, 249: 388-91.

Casi clinici

Valentina Morelli

Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Caso Clinico n° 1

Il sig SF, maschio di 67 anni, veniva inviato presso l'ambulatorio in seguito al riscontro occasionale di lesione ovoidale a carico del surrene destro, ad una TC addome eseguita due mesi prima per ipertrofia prostatica (dimensioni della lesione 2.6x3.7 cm; 5 HU). In anamnesi era presente ipertensione arteriosa nota da circa 3 anni. All'obiettività si riscontravano obesità viscerale (BMI: 32.4, CV: 116 cm), e livelli pressori ai limiti superiori (130/90 mmHg), ma non segni clinici specifici di ipercortisolismo, quali striae rubrae, facies pletorica, ipertrofici,

cute sottile. Soggettivamente il paziente non riferiva alcun disturbo. Dagli esami di funzione surrenalica che il paziente portava in visione si evidenziava: ACTH al mattino 7 pg/ml; cortisolo libero urinario 81 mcg/24h (20-90); cortisolo al mattino dopo test di soppressione (1 mg di desametasone alle ore 23.00 della sera precedente) 6.0 µg/dl; testosterone 3.4 ng/ml; DHEAS 950 ng/ml (vn 1000-4200); K⁺ 3.8 mEq/L. Dopo adeguato wash-out farmacologico si riscontravano: catecolamine e metanefrine urinarie nei limiti; aldosterone in ortostatismo (PAC) 12 ng/dl (3.5-15.0); attività reninica in

ortostatismo (PRA) 1.5 ng/ml/h (0.5-5.0); rapporto PAC/PRA: 8.

Quale atteggiamento avreste raccomandato?

1. Eseguire a breve ulteriori indagini ormonali per confermare la diagnosi.
2. Ripetere esami di valutazione della funzione surrenalica e TC addome non prima di 12 mesi.
3. Indirizzare direttamente il paziente all'intervento di surrenectomia.

Nel caso di conferma della diagnosi di adenoma surrenalico condizionante ipercortisolismo subclinico:

- Quali esami avreste consigliato per valutare la presenza di eventuali complicanze associate?
- Terapia: esisteva in questo caso indicazione all'intervento di surrenectomia monolaterale?
- In tale caso il paziente era a rischio di sviluppare iposurrenalismo post-chirurgico, quindi sarebbe stato raccomandabile iniziare una terapia sostitutiva con glucocorticoidi? Dopo quanto tempo e con quali esami andava rivalutata la funzione surrenalica post-intervento?
- Avreste raccomandato successivi controlli delle complicanze croniche per questo paziente?

Caso Clinico n° 2

GB, donna di 65 anni, veniva inviata presso l'ambulatorio in seguito al riscontro occasionale di lesione surrenalica sinistra, ad una TC addome con mdc eseguita poche settimane prima per controllo di angioma epatico (dimensioni della lesione 4.2x5.4 cm; 0-20 HU, caratteristiche TC dopo mdc compatibili con adenoma). In anamnesi erano presenti ipertensione arteriosa nota da 20 anni e diabete mellito di tipo 2 noto da circa 5 anni in terapia ipoglicemizzante orale. All'obiettività si evidenziavano normopeso (BMI: 21.5; CV: 80 cm), buon controllo pressorio (PA 130/80 mmHg), e nessun segno clinico specifico di ipercortisolismo. Soggettivamente la paziente riferiva benessere. Dagli esami di funzione surrenalica che la paziente portava in visione si evidenziava: ACTH 11

pg/ml; cortisolo libero urinario 69 mcg/24h (20-90); cortisolo al mattino dopo test di soppressione (1 mg di desametasone alle ore 23.00 della sera precedente) 1.7 µg/dl; testosterone 0.3 ng/ml; DHEAS 230 ng/ml (<300); K+ 4.2 mEq/L. Dopo adeguato wash-out farmacologico si riscontravano: catecolamine e metanefrine urinarie negative; PAC 9.6 ng/dl (3.5-15); PRA 1.0 ng/ml/h (0.5-5.0); PAC/PRA: 9.6.

- Gli esami sono compatibili con normale funzione surrenalica?
- In tale caso quale atteggiamento avreste raccomandato?
 1. Ripetere esami della funzione corticosurrenalica e TC addome non prima di 12 mesi?
 2. Valutare eventuali complicanze associate?
 3. Indirizzare direttamente la paziente all'intervento di surrenectomia?

Nel caso in cui la paziente fosse stata inviata ad eseguire intervento:

- La paziente era a rischio di sviluppare iposurrenalismo quindi sarebbe stato raccomandabile iniziare una terapia sostitutiva con glucocorticoidi? Dopo quanto tempo e con quali esami andava rivalutata la funzione surrenalica?
- Avreste richiesto ulteriori controlli nel tempo per questa paziente?

Bibliografia essenziale

1. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentalomas by surgical resection. *Clin Endocrinol* 2001, 54: 797-804.
2. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 213-9.
3. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not so subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* 2007, 142: 900-5.
4. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative mana-

gement for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009, 249: 388-91.

5. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005, 34: 423-39.

Aula Gialla 1

Anoressia: dalla parte dell'endocrinologo

Alterazioni neuro-endocrine

Massimo Scacchi

Università degli Studi di Milano, Istituto Auxologico Italiano

L'anoressia nervosa è una patologia psichiatrica che ha avuto un notevole aumento di incidenza nel corso delle ultime decadi, caratterizzata dall'insorgenza tipicamente in età puberale. Prevalente nel sesso femminile e nelle società industrializzate, è gravata dalla più alta mortalità fra le malattie psichiatriche: a ciò contribuiscono le complicanze organiche del grave stato di denutrizione e l'elevata frequenza di suicidi. Sul versante endocrino, sono descritte anomalie più o meno rilevanti a carico di tutti gli assi funzionali. Tali alterazioni, reversibili con il recupero ponderale o la guarigione, costituiscono epifenomeni della malattia di base.

L'**ipogonadismo ipogonadotropo**, di origine ipotalamica, dà luogo nei soggetti di sesso femminile all'amenorrea, che costituisce uno dei criteri diagnostici della malattia. La secrezione spontanea e stimolata delle gonadotropine riacquista caratteristiche tipiche della fase puberale, mentre appaiono ridotte le concentrazioni sieriche degli steroidi gonadici. Alla patogenesi di tale ipogonadismo può contribuire l'ipoleptinemia di tali pazienti.

La **low T₃ syndrome**, comune ad altri stati di defedamento, deriva da una conversione preferenziale di T₄ a reverse T₃ piuttosto che a T₃ nei tessuti periferici. Questo meccanismo, finalizzato al risparmio energetico, pur contribuendo alla bradicardia e all'intolleranza al

freddo delle pazienti anoressiche, non necessita di terapia sostitutiva.

L'**asse ipotalamo-ipofisi-surrene** risulta attivato, come in altre patologie psichiatriche (ad esempio, la depressione). Si segnalano elevati livelli liquorali di CRH, aumentata escrezione urinaria di cortisolo libero, abolizione del ritmo circadiano del cortisolo plasmatico e mancata soppressione della cortisolemia dopo test di inibizione rapida con desametasone a basse dosi. L'ipercortisolismo potrebbe contribuire ad alcune manifestazioni cliniche dell'anoressia nervosa, quali l'osteopenia e l'atrofia corticale cerebrale.

Le anomalie dell'**asse somatotropo** configurano un quadro di resistenza all'azione del GH. A fronte infatti di un'esaltata secrezione somatotropinica, i livelli circolanti di IGF-I risultano francamente ridotti a causa della malnutrizione cronica. La secrezione spontanea del GH è amplificata, per un aumento sia della componente pulsatile che di quella tonica, mentre la responsività dell'ormone ai vari stimoli farmacologici è estremamente variabile. A tali anomalie contribuiscono verosimilmente sia il mancato feed-back negativo da parte dell'IGF-I, sia alterazioni della secrezione ipotalamica di GHRH e somatostatina. La somministrazione cronica di GH ricombinante determina in queste pazienti un aumento di BMI, glicemia ba-

sale, introito calorico, T_3 e gettata cardiaca, ed una riduzione di colesterolo totale e HDL.

Insieme alla carenza di sostanze nutritive e al basso peso corporeo, ipogonadismo, ipercortisolismo e deficit somatomedico contribuiscono allo sviluppo di una **osteopenia** di entità tale da aumentare il rischio di fratture nel lungo termine. Tale osteoporosi sembra poco responsiva al trattamento con estroprogestinici, mentre risulterebbe più efficace la somministrazione di bisfosfonati e di IGF-I biosintetico, terapia quest'ultima peraltro non proponibile al momento data la scarsa reperibilità del farmaco, che viene interamente riservato al trattamento del nanismo di Laron. Anche il recupero ponderale è in grado di migliorare la densità minerale ossea sia a livello femorale che lombare.

Approccio diagnostico

Laura Dalla Ragione

Centro DCA, Palazzo Francisci-Todi, e Centro DAI, Città della Pieve, ASL2-PG

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) costituiscono oggi una vera e propria epidemia sociale (1), che non sembra in questo momento trovare un argine alla sua crescita esponenziale. Due milioni di ragazzi in Italia soffrono di questi disturbi e decine di milioni di giovani nel mondo si ammalano ogni anno. Per ogni 100 ragazze in età adolescenziale, 10 soffrono di qualche disturbo collegato all'alimentazione, 1-2 delle forme più gravi come l'Anoressia e la Bulimia, le altre di manifestazioni cliniche transitorie e incomplete.

I dati epidemiologici comuni a tutte le ricerche internazionali, riguardanti la prevalenza per l'età e il sesso della popolazione colpita dal disturbo, ci indicano un rapporto femmine - maschi di 9 a 1 ed un aumento dell'incidenza della patologia bulimica rispetto a quella anoressica(2).

L'origine e il decorso dei DCA sono determinati da una pluralità di variabili (eziologia multifattoriale), nessuna delle quali, da sola, è in grado di scatenare la malattia o influenzarne

Bibliografia essenziale

1. Scacchi M, Fedeli C, Ascoli P, Cavagnini F. Aspetti endocrini dell'anoressia nervosa. *L'Endocrinologo* 2005, 6:155-67.
2. Lawson EA, Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat Clin Pract Endocrinol* 2008, 4: 407-14.
3. Hashizume K, Suzuki S, Komatsu A, et al. Administration of recombinant human growth hormone normalizes GH – IGF-I axis and improves malnutrition-related disorders in patients with anorexia nervosa. *Endocr J* 2007, 54: 319-27.
4. Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *Int J Eat Dis* 2009, 42: 195-201.

il decorso e l'esito. Una loro piena comprensione deve tenere in considerazione fattori psicologici, evolutivi e biologici (3).

I DCA sono sindromi cosiddette "culture bound", legate a certe culture e specifiche di alcuni paesi. Ne dobbiamo tenere conto per valutare la patogenesi e la diffusione di questi disturbi.

Sempre più difficile diventa oggi fare rientrare le forme davvero mutevoli dei DCA negli alberi decisionali delle nosografie condivise (4). Le due principali patologie (Anoressia e Bulimia) rappresentano oggi gli estremi di un continuum fenomenologico, lungo il quale trovano posto tutta una serie di configurazioni intermedie, ibride, passibili di un'esistenza autonoma rispetto ai disordini "ufficiali" e non necessariamente di essi predittive. Oltre alle mutazioni delle prevalenze dei vari Disturbi, assistiamo anche ad un trasformarsi della patologia dei singoli pazienti: sempre più frequentemente, infatti, osserviamo una migrazione da un sintomo all'altro nell'arco della storia patologica dello stesso paziente.

Inoltre le forme del disturbo sono andate mutando, proprio come un virus insidioso. All'iniziale caratterizzazione "astinente" dell'anoressia (dove il disturbo si esauriva esclusivamente nel digiuno), ha fatto seguito, attorno agli anni Settanta, l'innesto di alcuni comportamenti tipici del versante bulimico. Negli anni Ottanta sono aumentati i casi di bulimia normopeso, e il disturbo è andato progressivamente evolvendo verso forme multimpulsive con l'aumento di abuso di alcool e di droghe, di gesti autolesionistici e di disturbi della condotta. Non è un caso che nell'ultima edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali sia stata inserita un'altra categoria, quella dei DCA non Altrimenti Specificati, di cui fanno parte le sindromi parziali, chiamate anche subcliniche o più correttamente subliminali, che sono in questo momento molto frequenti, in cui sono presenti alcuni ma non tutti i sintomi necessari per la diagnosi di anoressia e bulimia.

Tra i quadri atipici, il disturbo da alimen-

tazione incontrollata (Binge eating disorder, bulimia senza contromisure di compenso) ha suscitato nell'ultimo decennio un interesse crescente per i suoi legami, importanti, con l'obesità. L'aumento della patologia e soprattutto le sue modificazioni pongono problemi terapeutici nuovi e sicuramente più complessi, di cui dobbiamo tenere conto.

Bibliografia

1. Gordon AR. Anoressia e bulimia, anatomia di un'epidemia sociale. Cortina, Milano, 1990.
2. Dalla Ragione L, Scoppetta M. Giganti d'argilla. I Disturbi Alimentari Maschili. Il Pensiero Scientifico Editore, Maggio 2009.
3. Dalla Ragione L. La casa delle bambine che non mangiano. Il Pensiero Scientifico Editore, maggio 2005.
4. DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. American Psychiatric Association. Masson, Milano 1995: 597.

Anoressia nervosa: inquadramento clinico e di laboratorio

Silvano Bertelloni^o, G Gravina*, E Dati^o, GI Baroncelli^o

^oDipartimento Materno-infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, *Centro Arianna, AUSL5, Pisa

Note epidemiologiche. L'anoressia nervosa (AN) è una patologia tipica dell'età adolescenziale (picco di esordio 14-17 anni), che predilige il sesso femminile (rapporto F : M = 9 : 1). Si deve comunque tenere presente che vi è una differenza nella prevalenza tra i due sessi a seconda dell'età (bambino prepubere o nelle prime fasi della pubertà 1 : 1; media adolescenza 10 : 1; tarda adolescenza o età giovane adulta 20 : 1). Le classi sociali a maggior rischio sono quelle medio-alte dei paesi occidentali, ma si sta assistendo ad una tendenza di diffusione in tutta la popolazione ed anche ai paesi extra-occidentali.

Criteri diagnostici. In tabella 1 sono riportati i criteri diagnostici per l'AN secondo

il DSM-IV. Tali criteri possono essere non del tutto adeguati in età evolutiva, in quanto non tengono del tutto conto delle caratteristiche tipiche di un soggetto in fase di crescita, del possibile maggior numero di maschi nelle prime fasi dell'adolescenza e delle caratteristiche endocrine, per cui – nell'inquadramento clinico – sarebbe opportuno tenere presenti anche i criteri dell'ICD-10 (tab 1).

Dal punto di vista clinico, è fondamentale cercare di quantificare il calo ponderale, il periodo di tempo in cui questo è avvenuto e le strategie utilizzate per raggiungerlo; a questo proposito si dovrebbero stabilire e registrare:

- le modalità di restrizione dell'intake dietetico (salto dei pasti, riduzione delle porzioni, selezione del tipo di cibi, ecc.);

- la presenza o meno di condotte eliminatorie (eccessiva attività fisica, vomito, uso anomalo di lassativi);
- l'associazione di ambedue i comportamenti. I principali segni, sintomi e alterazioni di laboratorio dell'AN sono riportati in tabella 2: alcuni di questi ricordano l'ipotiroidismo e sono dovuti ad un'alterazione nel metabolismo degli ormoni tiroidei con aumento della sintesi di rT3.

TABELLA 1 - ANORESSIA NERVOSA: CRITERI DIAGNOSTICI

DSM IV (APA 1994)	<ul style="list-style-type: none"> • Rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra o al peso minimo normale per l'età e la statura (cioè un peso corporeo < 85% rispetto al valore normale e/o un BMI < 17.5 kg/m²). • Intensa paura di acquistare peso e/o "di diventare grassi" (anche quando si è sottopeso). • Percezione alterata del proprio peso o del proprio aspetto fisico, o eccessiva influenza del peso e della forma del corpo sui livelli di autostima, o rifiuto di ammettere la gravità dell'attuale condizione di sottopeso. • Nelle femmine post-menarca, amenorrea secondaria (cioè assenza di almeno tre cicli mestruali consecutivi). • Sottotipi: <ol style="list-style-type: none"> 1. "Restricting type" 2. "Binge eating/purging type"
ICD-10 (WHO 1992)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporeo di almeno il 15% al di sotto del peso minimo normale o BMI < 17.5 kg/m². Nei soggetti prepuberi, mancato incremento di peso. • Perdita di peso autoindotta (selezione dei cibi, condotte eliminatorie, eccesso di attività fisica, uso di farmaci). • Alterata percezione dell'immagine corporea. • Alterazioni endocrine: <ol style="list-style-type: none"> 1. dell'asse ipotalamo ipofisi-gonadi (nelle donne: amenorrea; nei maschi: perdita di interesse sessuale e/o impotenza); 2. possibile aumento di cortisolo e GH; 3. anomalie nel metabolismo periferico degli ormoni tiroidei. • Nei soggetti prepuberi: ritardo e/o arresto della pubertà, arresto di crescita, amenorrea primaria (femmine), mancato incremento del volume testicolare (maschi).

Tra le complicanze vi è la riduzione della densità ossea valutata con DXA, che può predisporre a un aumentato rischio di frattura e che risulta di non facile trattamento. Merita tuttavia di essere ricordato che la valutazione ultra-

sonografica della densità ossea a livello falangeo usualmente dimostra valori elevati e tale parametro può avere un'importante significato dal punto di vista diagnostico e durante il follow-up per valutare il processo di remissione.

TABELLA 2 - ANORESSIA NERVOSA: MANIFESTAZIONI CLINICHE

SINTOMI	<ul style="list-style-type: none"> • Confusione mentale • Particolare sensibilità al freddo • Eccessiva copertura con abiti ampi • Stipsi (anche importante) • Gonfiore addominale/senso di ripienezza • Flatulenza • Dolori addominali • Tintinnii, sincopi, lipotimie • Amenorrea (primaria o secondaria) • Ridotto interesse sessuale • Disturbi del sonno (risvegli precoci mattutini) • Letargia • Aumentata attività fisica (in particolare al mattino) • Infertilità (scarsamente riportata dall'adolescente)
SEGNI	<ul style="list-style-type: none"> • Emaciazione (anche estrema) • Ipotrofia seno • Cute secca • Lanugo (dorso, braccia, viso) • Ipercarotenemia (palmi mani, piedi) • Tumefazione ghiandole salivari (se vomito) • Erosioni dentali • Petecchie • Ipotermia • Bradicardia, ipotensione • Acrocianosi/edemi • Calli dorso delle mani • Ipotrofia e debolezza muscolare (prossimale) • Riduzione riflessi tendinei • Arresto di crescita staturò-ponderale
DATI DI LABORATORIO	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia, piastrinopenia, anemia (variabile) • Diselettrolitemia • Ipoglicemia (variabile) • Ipoproteinemia • Ipercreatininemia (disidratazione e emoconcentrazione) • Pseudodiabete insipido • Aumento ferritina (contrazione microcircolazione e sequestrazione di ferro dalle emazie in deposito) • PCR/VES normali o ridotte (escludono cause infiammatorie alla base della malnutrizione) • Riduzione di LH, FSH, 17β-estradiolo, FT3, IGF1 • Alterazioni ECG (aumento intervallo QT) • Riduzione densità ossea

Bibliografia essenziale

1. Dalle Grave R. Anoressia nervosa. Riv Ital Med Adol 2004, 2: 5-17.
2. Fisher M. Treatment of eating disorders in children, adolescents, and young adults. Pediatr Rev 2006, 27: 5-16.
3. Gonzalez A, Kohn MR, Clarke SD. Eating disorders in adolescents. Aust Fam Physician 2007, 36: 614-9.
4. Morris J, Twaddle S. Anorexia nervosa. BMJ 2007, 334: 894-88.
5. Sigel E. Eating Disorders. Adolesc Med 2008, 19: 547-72.

Anoressia: gestione dell'acuzie e della rialimentazione

Ettore Corradi

SC di Dietetica e Nutrizione Clinica, AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

La letteratura riporta, per le pazienti affette da Anoressia Nervosa (AN), mortalità 12 volte superiore a quella tipica per fascia di età. I tassi di mortalità variano con la tipologia degli studi considerati, ma nei follow-up più lunghi sono molto elevati: c'è concordanza nel riportare tassi del 20% a 20 anni. Tra le cause di decesso le complicanze mediche rappresentano più del 50%.

Tali complicanze si suddividono in: 1. complicanze cardiologiche; 2. sindrome da renutrizione (*refeeding syndrome*, RS); 3. alterazioni di sviluppo e crescita; 4. osteoporosi; 5. alterazioni strutturali e funzionali del SNC.

Il trattamento delle complicanze ai punti 1. e 2. costituisce un trattamento salva vita dell'acuzie nelle pazienti AN.

Complicanze cardiologiche. Tra le alterazioni morfo-funzionali cardiologiche, che si presentano precocemente, le più descritte sono bradicardia, basso voltaggio, allungamento del QTc, ipotensione ortostatica, aumentato tono vagale, ridotto spessore di parete del ventricolo con ridotto output e prollasso della mitrale (MVP). Le attuali raccomandazioni suggeriscono ricovero ospedaliero e monitoraggio cardiaco in caso di bradicardia severa (diurna < 50 bpm e notturna < 45 bpm). L'allungamento del QTc si associa a improvvise aritmie ventricolari e morte. Nel trattamento con neurolettici atipici è possibile una sinergia sull'allungamento del QTc. L'MVP si associa a maggior rischio aritmogeno. Per le complicanze cardiologiche la letteratura enfatizza la necessità di precoce identificazione e rapido trattamento, segnalando come il graduale aumento ponderale associato a corretto monitoraggio cardio-metabolico garantisca il ripristino morfo-funzionale.

Refeeding syndrome. È una patologia nota, spesso misconosciuta, potenzialmente mortale, che insorge nelle prime fasi di renutrizione in soggetti malnutriti. È provocata dal rapido

cambio dell'utilizzo della fonte energetica principale, si caratterizza con movimento di liquidi ed elettroliti tra i compartimenti extra- ed intra-cellulare, associato ad alterazioni metaboliche. A tali variazioni segue la rapida riduzione della fosforemia, sintomo patognomonico della RS. È possibile che si verifichi in corso di renutrizione per os, ma il rischio è fortemente aumentato in corso di nutrizione artificiale (in particolare di nutrizione parenterale -NP-). Nel digiuno o iponutrizione, avvengono:

- alterazioni metaboliche finalizzate alla conservazione della massa magra, che includono maggior produzione di ormoni da "stress" (glucagone, epinefrina e cortisolo), che stimolano lipolisi e chetogenesi. Tale processo adattativo causa calo ponderale, riduzione di massa cellulare, massa grassa, consumo calorico a riposo (REE), turnover proteico e secrezione insulinica;
- alterazioni nel comparto idroelettrolitico: la riduzione di secrezione insulinica determina una breve fase diuretica e natriuretica, seguita da espansione relativa del comparto extracellulare e ritenzione idrosodica. Gli effetti del digiuno si dividono in 3 fasi.
- I^a fase: il glicogeno epatico si esaurisce per sostenere la glicemia necessaria al funzionamento dei tessuti glucosio-dipendenti (cervello, midollo del rene, ecc.); a scopo energetico aumentano le ossidazioni lipidiche.
- II^a fase: aumenta ulteriormente l'utilizzo energetico di lipidi e corpi chetonici e il cervello inizia a utilizzare corpi chetonici a scopo energetico; si riduce la gluconeogenesi (sostenuta da aminoacidi gluconeogenetici provenienti da muscolo scheletrico e cardiaco) a seguito di riduzione del REE e del rapporto insulina/glucagone. Il metabolismo energetico del malnutrito utilizza prevalentemente lipidi.
- III^a fase: con riduzioni del patrimonio pro-

teico > 50%, si riduce il metabolismo lipidico e la disponibilità dei corpi chetonici, segnando la fase finale della patologia e la morte del soggetto.

Con la renutrizione, il metabolismo vira verso l'utilizzo di glucosio con conseguente elevata richiesta di P e tiamina. Si riequilibra il rapporto insulina/glucagone, e aumentano l'uptake cellulare di glucosio e le sintesi proteiche (necessitanti P); si riduce la lipolisi e si ha rapido passaggio intracellulare di P, K e Mg. Lo spostamento intracellulare di K e Mg, insulino-mediato, determina brusche riduzioni ematiche di tali ioni. Con la renutrizione, l'effetto anti-natriuretico dell'insulina e l'interazione omeostatica tra H₂O, Na e glicidi causa espansione del comparto idrico extracellulare.

Le manifestazioni cliniche dell'ipofosforemia interessano vari apparati:

- neuromuscolare: parestesie, debolezza muscolare, letargia, confusione, convulsioni, coma, polinevrite tipo Guillain-Barrè, paralisi dei muscoli respiratori;
- respiratorio: ridotta contrattilità dei muscoli diaframmatici;
- cardiologico: aritmie, insufficienza cardiaca congestizia, morte improvvisa;

- ematologico: anemia emolitica, trombocitopenia.

L'ipopotassiemia moderata causa nausea, vomito, stipsi e debolezza. Valori < 2.5 mEq/L possono provocare paralisi, alterazioni respiratorie, rabdomiolisi, necrosi muscolare, anomalie di contrattilità e conduzione elettrica cardiaca, sino a fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco.

L'ipomagnesemia enfatizza i sintomi di ipopotassiemia e ipofosforemia, complicando la replezione di K e Ca.

La carenza di tiamina è responsabile a livello del SN dello sviluppo di encefalopatia di Wernicke - Korsakoff, ma sono descritte anche polineuropatie periferiche; è inoltre causa di acidosi lattica potenzialmente mortale.

La renutrizione con nutrizione enterale (os o sonda) è di prima scelta. Sono critici: gli apporti calorici e idrici iniziali, le modalità di incremento e il monitoraggio (peso corporeo e bilancio idrico quotidiano e se possibile monitoraggio della ripartizione idrica).

La NP ha rischi maggiori, deve considerare ancora più attentamente gli apporti di liquidi, Na e calorie e dovrebbe essere utilizzata, quando serve, solo da team esperti.

Casi clinici e raccomandazioni

Simonetta Marucci

ASL 2 Perugia, Centro per i Disturbi Alimentari "Palazzo Francisci", Todi

Nel formarsi dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) convergono disagi personali, esperienze frustranti, circuiti negativi nel contesto familiare, e non è un caso che intorno all'alimentazione si vadano a somatizzare vari disturbi psichici. Nessuno degli elementi eziologici riconosciuti come determinanti dei DCA può, da solo, scatenare la malattia ed influenzarne il decorso. È per questo che, per la piena comprensione e gestione di queste patologie, è necessario un approccio multidisciplinare.

La percezione di stati somatopsichici spiacevoli permette di attivare strategie utili per al-

lontanarsi da essi e per cercare sensazioni gratificanti attraverso varie soluzioni, tra cui il cibo, il quale viene cercato in maniera compulsiva per riempire dei vuoti, o rifiutato per enfatizzare la propria capacità e potenza nel controllare i bisogni del corpo. In questo senso il DCA viene spesso elaborato come una sorta di "soluzione" rispetto ad una situazione di sofferenza esistenziale spesso molto profonda. La relazione tra sviluppo del DCA e quadri psicopatologici o di sofferenza psichica, è documentata dai risultati dei Test psicodiagnostici (SCL90) e quelli di valutazione delle caratteristiche ed entità del

disturbo (EDI2- Garner). Esiste una correlazione tra punteggio ottenuto nel test SCL90, che valuta lo stato psichico, e quello dell'EDI2, che esprime la consapevolezza dei meccanismi di compenso legati al disturbo: all'aumentare dell'uno, diminuisce l'altro. Una volta che il sintomo emerge ad un livello di consapevolezza, con i suoi meccanismi di compenso, non può più essere utilizzato come "soluzione" e, da qui, inizia il percorso cognitivo-comportamentale finalizzato alla correzione dei comportamenti disfunzionali. In questa prospettiva il significato del controllo del peso corporeo assume certamente importanza riguardo al monitoraggio dell'adesione dei pazienti al programma di riabilitazione alimentare rappresentato dai pasti assistiti, ma le sue variazioni vanno messe in rapporto con una parallela valutazione della composizione corporea e dei cambiamenti psicologici e comportamentali.

Nella nostra esperienza, presso la struttura residenziale di Todi dedicata al trattamento dei DCA (Anoressia Nervosa-Bulimia Nervosa-Binge Eating Disorders), accanto alla valutazione antropometrica, si utilizza l'esame bioimpedenziometrico (Akern). I risultati dell'esame, oltre ad essere utilizzati allo scopo di valutare la composizione corporea e lo stato di idratazione, vengono restituiti ai pazienti come strumento

utile a prendere maggiormente coscienza dei cambiamenti del loro corpo in rapporto al disturbo ed al percorso terapeutico.

I casi clinici presentati, nei quali si mettono in relazione lo stato psico-comportamentale, evidenziato dai test, la curva di andamento del peso nel periodo residenziale, l'esame bioimpedenziometrico, dimostrano come, dalla valutazione integrata di tutti questi elementi, derivi la possibilità di un inquadramento clinico più completo e, di conseguenza, di una maggiore chiarezza rispetto alla programmazione del percorso terapeutico.

Bibliografia essenziale

1. Marucci S, Dalla Ragione L. L'anima ha bisogno di un luogo. Tecniche Nuove, Milano, 2007.
2. Cuzzolaro M. Anoressie e bulimie. Il Mulino, Bologna, 2004.
3. Garner DM, Bernis KM. A cognitive behavioural approach to anorexia nervosa. *Cogn Ther Res* 1982, 6: 123-50.
4. Wilson GT. Cognitive therapy for eating disorders: progress and problems. *Behav Res Ther* 1999, 37: S79-S95.
5. Piccoli A. Analisi di bioimpedenza per la clinica. Pinelli, Milano, 2003.
6. Simposi h. 9.45-11.45

Simposi

9.45 - 11.45

Aule Rosse

*L'impiego delle risorse e la formazione specialistica in endocrinologia
(con il coordinamento intersocietario AMD, AME, SIAMS, SID, SIE, SIEDP, SIO)*

I problemi della formazione: le scuole
di specializzazione e l'ECM

Giorgio Borretta, Andrea Lenzi, Aldo Pinchera

L'appropriatezza nelle richieste di prestazioni
endocrinologiche

Roberto Castello, Francesco Romanelli

Aula Blu 1

*Il laboratorio nel monitoraggio del compenso glicemico: laboratorista vs clinico
(con Società Italiana di Medicina di Laboratorio)*

Glicemia: il laboratorista

Paolo Andreani

*Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche, Azienda Ospedaliera "Santa Maria",
05100 Terni*

Il ruolo della glicemia in diabetologia è centrale, sia nella diagnosi che nel monitoraggio della malattia diabetica. L'inizio delle complicanze precede spesso il riconoscimento stesso del Diabete Mellito (DM) ed un controllo glicemico più stretto sembra consentire un netto miglioramento della qualità e della durata stessa della vita del diabetico. L'introduzione dell'autocontrollo glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose) nel paziente diabetico ha rappresentato una pietra miliare nella gestione del DM¹. Gli attuali glucometri (PGM, portable glucose monitors) e alcune decine di dispositivi rintracciabili attraverso l'ADA's Buyer's Guide to Diabetes Products² utilizzano tecnologie basate perlopiù sul principio della misurazione del flusso di elettroni che scaturisce da reazioni che utilizzano per substrato il glucosio ematico e per enzima la glucosio-ossidasi o la glucosio-deidrogenasi. I PGM misurano il glucosio su sangue intero capillare e non su plasma, con valori inferiori di circa il 10%, anche se molti PGM correggono i valori ottenuti rispetto al plasma. Si deve tener conto anche delle interferenze legate sia a substrati diversi dal glucosio, come maltosio, destrine, galattosio, xilosio, paracetamolo, sia sostanze riducenti come l'acido ascorbico e poi ancora a bilirubina, acido urico e naturalmente alla terapia con ossigeno e all'ematocrito e perciò si devono conoscere le caratteristiche dei PGM utilizzati². Alcuni di questi strumenti, sempre più maneggevoli e sicuri, hanno raggiunto un livello di accuratezza accettabile nel range dei

valori glicemici del DM e consentono una migliore gestione da parte del paziente, controllo di qualità compreso.

Secondo la FDA la soglia massima accettabile di variabilità (verificata con misure ripetute) consentita nella misurazione della glicemia è del 10% con i metodi di laboratorio e del 20% con i PGM. Per definire i requisiti analitici ci si può servire di diversi criteri: "lo stato dell'arte", le opinioni di esperti o il criterio della variabilità biologica. Come è noto, si può scomporre la variabilità dei dati di laboratorio in due parti: 1) la variabilità biologica inter e intraindividuale, 2) la variabilità "aggiunta" dalle condizioni di dosaggio extra-analitiche ed analitiche. La variabilità biologica per definizione non è da noi modificabile. Ollerton rileva attraverso misure ripetute sugli stessi soggetti una variabilità biologica nella glicemia del 6.9% nei sani e compresa tra il 13 ed il 15% nei diabetici³. Perché questa differenza negli obiettivi analitici tra diabetici e non diabetici? Si deve risalire alla conferenza di Aspen del 1976 promossa dal CAP (College of American Pathologists) per stabilire i criteri di accettabilità della variabilità analitica. I criteri adottati, tuttora validi, indicano come base per il calcolo degli obiettivi analitici nelle situazioni di screening la somma della variabilità biologica inter- ed intraindividuale, mentre nella diagnosi e nel monitoraggio la sola variabilità intraindividuale con un rapporto massimo accettabile di 1:2 tra i due CV analitico e biologico. Se la deviazione standard del metodo arriva fino alla metà della DS della

variabilità biologica, cioè se il metodo “sbaglia” fino alla metà della variabilità biologica la distorsione nel risultato è limitata all’11% e per ottenere ulteriori significativi miglioramenti è necessario arrivare a precisioni analitiche molto elevate⁴. Quindi se la variabilità biologica nella glicemia nel soggetto sano è stata calcolata essere circa il 7%, un metodo accettabile di laboratorio per la diagnosi di DM deve possedere un CV non superiore al 3.5% che è quello che si riesce a rispettare oggi nei nostri laboratori secondo i dati della VEQ. Nel caso dei PGM il CV della variabilità analitica è quasi sempre > 5%, ma minori sono le esigenze analitiche, essendo ammissibile per il monitoraggio di un diabetico con variabilità biologica media del 13-15% un metodo con un CV di circa il 7% (e ci sono PGM con questi requisiti). Si deve sottolineare che l’utilizzo dei PGM deve essere limitato all’autocontrollo della glicemia in soggetti con DM.

Con i nostri controlli di qualità misuriamo soltanto la variabilità analitica, ma in realtà la variabilità legata alle condizioni di dosaggio comprende anche la variabilità extra-analitica, che è oggi la fonte principale dell’errore nel dato di laboratorio e si realizza solo in minima parte tra le mura del laboratorio. Quest’errore si realizza essenzialmente per carenza di standardizzazione quando non si danno le corrette informazioni sul periodo di digiuno da osservare prima del prelievo, quando manca un’anamnesi corretta sull’eventuale assunzione di farmaci interferenti, quando il referto non riporta il tipo di campione analizzato (nel plasma la glicemia è inferiore del 5% rispetto al siero) e quando non è reso noto il metodo di analisi (con l’esochinasi, metodo di riferimento, si hanno valori mediamente del 5% più bassi che con la glucosio-ossidasi). Quanto possono interferire sulla glicemia basale le lunghe attese legate ai più svariati motivi presso molti dei nostri centri prelievi? Quanto l’increzione degli ormoni legati allo stress da digiuno, quanto gli orari variabili in cui vengono effettuati i prelievi? La mancanza di standardizzazione nelle condizioni di prelievo influisce sui valori rilevati della glicemia. In questa ottica abbia-

mo proposto nel 2006 come GdS DM SIMeL-SIBIOC le “Raccomandazioni per l’esecuzione del Test da Carico Orale di Glucosio (OGTT) per la diagnosi di Diabete Mellito”. L’OGTT è un test che costituisce un caposaldo nella diagnostica delle alterazioni del metabolismo glucidico, ma caratterizzato da una modesta riproducibilità, le cui performance crediamo invece migliorabili con condizioni di esecuzione più standardizzate, che tengano conto del tipo di campione analizzato, del metodo analitico, della concentrazione e della temperatura della bevanda glucosata, delle condizioni di attesa ed altro ancora.

Il SMBG fornisce risultati clinici incoraggianti ed i miglioramenti della tecnologia e del software dei PGM sembrano poter garantire ulteriori passi in avanti, ma molto ancora si deve fare nei soggetti diabetici con iperglicemia refrattaria alle terapie ipoglicemicizzanti ed in generale nei soggetti in cui non si riesce a mantenere l’HbA1c nei limiti desiderati. I profili glicemici, nonostante molti tentativi di riformulazione, mostrano evidenti limiti e creano grossi problemi organizzativi senza riuscire quasi mai a riflettere lo status metabolico proprio del paziente, sia perchè difficilmente ne rispecchiano le abitudini di vita, sia per la maggiore variabilità biologica propria della glicemia nel paziente diabetico. Abbiamo oggi un nuovo strumento, rappresentato dal monitoraggio continuo del glucosio (CGM), realizzabile attraverso nuovi dispositivi portatili come il Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, Medtronic MiniMed) e il GlucoWatch (Cygnum Inc). Misurano il glucosio nel liquido interstiziale ogni 5-15 minuti. Il glucosio misurato non è più quello ematico e i valori di glicemia sono calcolati. Generalmente i livelli glicemici sono sottostimati rispetto ai prelievi capillari, ma nonostante questo è stata rilevata una discreta sovrapposibilità tra glucosio misurato da biosensori nel liquido interstiziale sottocutaneo e glicemia. Dato che questo equilibrio tra glucosio ematico e interstiziale non è immediato, c’è il rischio di non cogliere bruschi cambiamenti nelle concentrazioni glicemiche.

Quale è il senso dell’impiego del CGM nella

pratica clinica? Dall'utilizzo del CGM viene rafforzata l'ipotesi che le complicanze del DM sono direttamente legate al difettoso metabolismo glucidico con due aspetti principali, l'iperglicemia cronica e le fluttuazioni acute della glicemia da un picco ad un nadir successivo, in una parola l'instabilità glicemica. Questi due aspetti portano poi alle complicanze attraverso due principali meccanismi di azione: lo stress ossidativo e la glicazione delle proteine. Oggi possiamo quantificare questa variabilità ed instabilità glicemica: il CGM è in grado di fornire nuovi parametri come l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excursions) che è la media aritmetica delle differenze registrate in 48 ore tra picchi e nadir consecutivi e il cui significato deve essere ancora verificato nei trials clinici, ma a minori fluttuazioni della glicemia corrisponderebbe un'incidenza minore di complicanze⁵. Alcuni farmaci di nuova concezione che agiscono sul sistema delle incretine sembrano consentire un migliore contenimento di queste fluttuazioni.

Nello scenario attuale il laboratorio riveste ancora un ruolo di primo ordine nella diagnosi

e poi nella gestione integrata del paziente diabetico, processi clinici in cui i parametri biochimici sono da considerare parte integrante della semeiotica.

Bibliografia essenziale

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31: 12-54.
2. Montagnana M, Caputo M, Giavarina D, et al. Raccomandazioni per la gestione, la valutazione e l'utilizzo dei glucometri in ambito extra-ospedaliero. *RIME/L/ IJLaM* 2009, 5: 1-11.
3. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002, 48: 436-72.
4. Burlina A. Medicina di Laboratorio: Fondamenti di diagnostica. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1992: 629-34.
5. Monier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008, 31: S150-4.

Glicemia: il clinico

Paolo Limone

Ospedale Mauriziano, Torino

Numerose evidenze indicano che la variabilità glicemica ha un ruolo importante nella genesi del danno endoteliale nei pazienti diabetici e, quindi, nello sviluppo delle complicanze.

I valori di HbA1c rispecchiano bene il valore medio della glicemia nei 120 giorni precedenti il dosaggio, ma non forniscono alcuna indicazione sulla variabilità glicemica. La variabilità glicemica potrebbe inoltre in parte spiegare perché alcuni pazienti sviluppino complicanze ed altri no, a parità di HbA1c.

Per monitorare il compenso glicemico, dunque, sono importanti sia il dosaggio della HbA1c, sia l'autocontrollo glicemico domiciliare. I sistemi proposti per questo sono molti. Negli ultimi anni

il progresso tecnologico ha aumentato la possibilità di scaricare dati dai glucometri per l'automonitoraggio glicemico domiciliare (*SMBG: self monitoring of blood glucose*), con la possibilità di elaborare i dati con programmi dedicati. Con l'elaborazione matematica sono stati creati da Kovatchev degli indici di variabilità glicemica, validati in seguito per la pratica clinica. Questi indici predicono escursioni sia ipoglicemiche che iperglicemiche e possono fornire al clinico un feed-back utile a migliorare il compenso glicemico.

LBGI (Low Blood Glucose Index): misura il rischio di ipoglicemia severa

HBGI (High Blood Glucose Index): misura il rischio di iperglicemia

ADRR (Average Daily Risk Range): indice predittivo di variabilità glicemica sia sull'ipercemia che sull'ipoglicemia

I valori degli indici Kovatchev sono stati stratificati in categorie di rischio:

CATEGORIA DI RISCHIO	LBGI	HBGI	ADRR
Minimo	≤ 1.1	≤ 5	≤ 10
Basso	1.1 - 2.5	5 - 10	10 - 20
Moderato	2.5 - 5	10 - 15	20 - 40
Alto	> 5	> 15	> 40

L'analisi dell'automonitoraggio glicemico domiciliare utilizzando gli indici di variabilità glicemica dovrebbe permettere un miglior approccio terapeutico e quindi un miglioramento del compenso glicometabolico. Il limite principale del SMBG è che viene in ogni caso utilizzato un numero relativamente ridotto di misurazioni dei livelli glicemici su sangue capillare. Si pone quindi il problema di verificare se misurazioni più frequenti possano fornire informazioni più accurate, tali da consentire una migliore gestione della terapia.

Sono state messe a punto recentemente metodiche per il monitoraggio continuo della glicemia, che utilizzano dispositivi che rilevano le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale ogni 5 minuti per 24 ore al giorno, attraverso un sensore inserito sotto la cute e collegato direttamente ad un monitor di piccole dimensioni portato alla cintura. Questi sistemi consentono di conoscere il valore di glucosio in modo continuo, il suo andamento e la relativa velocità di variazione; utilizzando specifici software, è possibile identificare schemi ricorrenti e problemi che le sole glicemie capillari potrebbero non rilevare. Questi dispositivi sono dotati inoltre di sistemi di allarme, che forniscono segnalazioni quando i livelli glicemici stanno diventando troppo bassi o troppo alti (in base a valori soglia personalizzabili), sì da consentire interventi tempestivi, evitando o riducendo al minimo al minimo episodi di severa ipo- o iperglicemia. Con questo sistema viene rilevato un numero quattro volte superiore di pericolosi episodi ipo- ed iperglicemici rispetto a quanto consentito dal glucometro.

Dati della letteratura indicano che il monitoraggio continuo della glicemia consente la riduzione dei livelli di HbA1c di 1 o 2 punti percentuale in un'elevata percentuale di pazienti. Anche se sono necessari studi ulteriori per definire i vantaggi del monitoraggio continuo della glicemia sulla prevenzione delle complicanze del diabete, e quindi le precise indicazioni di questa metodica nella pratica clinica, si può in linea generale ritenere che possa essere utile nelle seguenti situazioni:

- diabete in gravidanza;
- valori di HbA1c persistentemente elevati;
- necessità di informazioni aggiuntive su episodi di ipo- iperglicemia non percepiti o non documentati mediante i sistemi tradizionali di autocontrollo;
- diabete instabile.

Bibliografia

1. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006, 12: 2730-2.
2. Chetty VT, Almulla A, Odeueyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermediate whole blood finger-stick glucose monitoring on hemoglobin A1c levels in Type 1 diabetic patients: a systematic review. *Diab Res Clin Pract* 2008, 81: 79-87.
3. De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. Minimally-invasive and non-invasive glucose monitoring sy-

stems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev* 2008, 5: 159-68.

4. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Im-

provement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled-trial. *Diabetes Care* 2007, 30: 44-50.

HbA_{1c}: il laboratorista

Andrea Mosca

Dip. di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Milano

Nel corso del 2007 un paio di eventi hanno rappresentato un punto di svolta nel lento processo internazionale di standardizzazione dell'emoglobina glicata. I documenti pubblicati relativamente a tali eventi (1, 2) puntualizzano gli accordi raggiunti ed i compiti delle Società Scientifiche e dei produttori di Diagnostici.

Nel corso del 2009 è stato poi raggiunto un accordo sull'implementazione in Italia della standardizzazione dell'esame, secondo le raccomandazioni che sono state redatte da un gruppo di esperti, delegati da varie associazioni e società scientifiche italiane, che hanno quindi fatto proprie tali raccomandazioni come posizioni ufficiali delle società/associazioni medesime (3). L'approccio seguito è quello della International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), basato sulla riferibilità metrologica. Sono stati definiti i traguardi per l'errore totale (6.7%) e per l'imprecisione ($\leq 2.0\%$) e sono state introdotte le unità S.I. (mmol/mol). Ai professionisti di laboratorio si raccomanda, in particolare, la partecipazione a programmi di Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ), nei quali vengono utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA_{1c} assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC, unico metodo valido per poter valutare quanto le misure effettuate rispondano

ai requisiti di errore totale sopra definiti.

Nel corso dell'intervento si chiarirà il razionale del processo, e si definiranno le modalità e la tempistica per la nuova refertazione. Si accennerà infine al rilievo che la determinazione dell'emoglobina glicata sta assumendo per la diagnosi del diabete, e per lo screening dei soggetti a rischio (4, 5).

Bibliografia essenziale

1. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2007, 30: 2399-400.
2. Implementation of standardization of HbA1c measurement. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46: 573-4.
3. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. *Biochim Clin* 2009, 33: 258-61.
4. The International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 1-8.
5. Sacks DB. The diagnosis of diabetes is changing: how implementation of hemoglobin A1c will impact clinical laboratories. *Clin Chem* 2009, 55: 1612-4.

HbA_{1c}: il clinico

Maurizio Carlini

Torino

Fruttosamina: il laboratorista

Roberto Testa

Centro di Ricerca Diabetologica INRCA Ancona

La glicosilazione non enzimatica delle proteine rappresenta sicuramente una delle modificazioni post-traslazionali più studiate dal punto di vista chimico. Come è noto, tale processo dipende fondamentalmente da tre fattori: concentrazione media di glucosio nel medium, concentrazione delle proteine esposte e tempo di esposizione delle proteine a tali concentrazioni di glucosio. Nella malattia diabetica, ove la glicemia è elevata, le proteine plasmatiche o fruttosamine tendono a glicosilarsi in maggior quantità rispetto al soggetto normale. Per proteine glicosilate (che possono essere albumina, immunoglobuline, ecc.) si intendono le proteine i cui gruppi amminici sono legati a zuccheri riducenti, a formare prima un prodotto labile aldiminico (base di Schiff) e quindi un prodotto chetoaminico più stabile (rimaneggiamento di Amadori). Il grado di retrospettività che la misurazione di questo parametro può darci è dipendente dall'emivita delle proteine stesse. Poiché l'emivita dell'albumina, proteina prevalente nel plasma, è di circa 20 giorni, la retrospettività delle fruttosamine riguarda soprattutto un periodo antecedente il prelievo di 20-30 giorni. La determinazione delle fruttosamine è stata resa possibile sin dagli anni '80 in automazione colorimetrica su tutte le strumentazioni di chimica-clinica. Purtroppo le metodiche usavano un metodo colorimetrico, originariamente proposto da Jonhson et al, in cui le fruttosamine, in ambiente alcalino, riducevano il nitroblu di tetrazolio nel composto colorato formazano. Questo metodo, inizialmente molto usato nella pratica clinica, è stato poi abbandonato per gli evidenti problemi di specificità del segnale messi in luce da numerose pubblicazioni scientifiche. L'interesse per questa de-

terminazione non è comunque scemato, poiché riuscire a valutare la produzione di chetoamine risultava importante da un punto di vista fisiopatogenetico. È stato infatti dimostrato che la glicosilazione non enzimatica può comportare danni gravi e irreversibili all'organismo umano, causando numerose alterazioni, come, ad esempio, inibizione di enzimi, inibizione della capacità di legame di proteine regolatrici, diminuita proteolisi, anomalie nella funzione degli acidi nucleici, ecc. Questi danni non solo sono accelerati nei soggetti diabetici, ma aumentano e si accumulano con l'età: da qui l'attenzione posta dai ricercatori gerontologi che considerano la glicosilazione una delle cause di invecchiamento strettamente correlata allo stress ossidativo. Oggi sono stati proposti nuovi metodi enzimatici che sembrano avere una buona affidabilità complessiva. Benché il test sia attualmente poco richiesto dalla comunità clinica, esso può comunque essere utile in particolari condizioni cliniche, quali insufficienza renale, patologie epatiche ed anemia, in cui la determinazione dell'emoglobina glicosilata non è attendibile. Alcuni di questi nuovi metodi misurano specificamente la quantità di albumina glicosilata o glicalbumina. Valori normali di emoglobina glicosilata intorno al 5% corrispondono a valori di glicalbumina del 14.3%, mentre valori di HbA1c del 7% corrispondono a valori del 19.8%. Altro dato interessante riguardante la determinazione della glicalbumina è il fatto che essa ha una affinità per il glucosio maggiore della emoglobina glicosilata, cosicché riflette meglio i valori post-prandiali di glucosio. Queste nuove metodiche potrebbero quindi aprire nuove indicazioni cliniche per questo metodo al giorno d'oggi poco utilizzato.

Fruttosamina: il clinico

Paola Orsini

Livorno

La fruttosamina è una proteina plasmatica, la cui determinazione riflette con accuratezza le modificazioni glicemiche a breve termine e corrisponde all'emivita dell'albumina. Le concentrazioni dell'HbA1c sono influenzate da patologie dei globuli rossi. Nei pazienti diabetici la coesistenza di una beta-talassemia minor può condurre ad un decremento dei livelli di HbA1c e quindi ad una sottostima del grado di controllo del diabete. In tal caso è meglio usare la determinazione della fruttosamina. Esistono eterogeneità inter-individuali nel gradiente glicemico attraverso le membrane cellulari dei globuli rossi, che possono alterare la glicazione dell'emoglobina e conseguentemente avere implicazioni sulla valutazione del controllo glicemico e sul rischio di complicanze croniche di malattia. Nei pazienti affetti da HIV si ha un'alterazione della glicazione delle proteine circolanti e l'uso di Abacavir induce aumento del volume corpuscolare medio (MCV). Entrambe le alterazioni determinano un alterato dosaggio dell'HbA1c, con sottostima del controllo metabolico dei pazienti. L'HbA1c non correla con la media glicemica plasmatica anche nella CFRD (Cystic Fibrosis-related diabetes), la cui prevalenza sta significativamente aumentando con la miglior aspettativa di vita dei pazienti con fibrosi cistica (CF). L'HbA1c è

alterata anche nelle anemie emolitiche associate a sindrome mielodisplastica.

La fruttosamina è un esame di laboratorio che non risente delle patologie ematologiche. Si raccomanda l'uso di tale metodica anche in ogni paziente in cui si verifichi una discrepanza tra controllo glicemico verificato con sticks e HbA1c e ogniqualvolta sia necessario monitorare il controllo a breve scadenza in caso di variazioni nella terapia farmacologica che nell'aderenza alla dieta.

Bibliografia

1. Youssef D, El Abbassi A, et al. Fructosamine: an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review. *Tenn Med* 2008, 101: 31-3.
2. Kim PS, Woods C, et al. A1c underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009, 32: 1591-3.
3. Godbout A, Hammana I, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab* 2008, 34: 568-73.
4. Kabadi M. Elevated fructosamine levels in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Endocr Pract* 2008, 14: 686-90.

Conclusioni

Marco Caputo, Emanuele Bosi

Aula Blu 2 – 9.45-10.45

Sindrome Metabolica e rischio cardiovascolare

Sindrome metabolica: dubbi e certezze

Stefano Del Prato

Nuove strategie terapeutiche

Emanuele Bosi

Caso clinico

Gianluca Aimaretti

Aula Blu 2 – 10.45-11.45

Nuove prospettive terapeutiche per acromegalia e malattia di Cushing

Analoghi della somatostatina ad alte dosi High dose somatostatin analogs

Andrea Giustina*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Brescia*

Twenty five to 50% of patients with acromegaly are somewhat resistant to long-acting somatostatin analogs (SSA) and available guidelines suggest to switch them to other therapeutic modalities (1). The pathophysiological basis of poor response to SSA in acromegaly is still unclear, potentially depending on the somatostatin receptor expression on tumor cells (prevalence of sstr2/sstr5, somatostatin receptor density or function) or on drug-related issues (fixed treatment doses and intervals of administration) (2). Recent evidences suggested that biochemical control in acromegalic patients can be improved by further increasing the frequency of injection or the doses of octreotide LAR compared to the recommended treatment schedules (3). Recently, a prospective Italian multicenter randomized controlled open label trial evaluated safety and biochemical efficacy of high dose (HD, 60 mg/28 d) vs high frequency (HF, 30 mg/21 d) octreotide LAR in 28 patients (14 M, 14 F, median age 50.5, range: 27-79 yrs) with persistently uncontrolled (4) acromegaly despite long-term (> 6 months) use of maximal conventional dose of SSA (5); a demonstration of $\geq 50\%$ reduction vs before treatment values for GH under SSA was required. The primary objective of the study was to compare the ability of these two 6-month regimens of octreotide LAR to lower GH and IGF-1 levels. The secondary objectives were to evaluate effects on tumor size, their safety and tolerability. Measurement of serum concentration of GH and IGF-1 was centralized and performed with an automated

immunometric assay (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, LA, USA). Data are presented as median and range. In the HD octreotide LAR group the number of patients (10/11, 90.9%) who underwent a reduction of IGF-1 levels at 6 months was significantly greater ($p < 0.05$) as compared with the HF group (8/15, 53.3 %). In the HD group serum IGF-1 values at the end of the study (median 284 ng/ml, range 120-648 ng/ml) were significantly lower ($p < 0.05$) with respect to baseline levels (median 479 ng/ml, range 277-756 ng/ml) whereas this decrease was not significant in the HF group. Normalization of serum IGF-I values occurred only and significantly more frequently in patients of the HD group (4/11, 36.4%) than in patients of the HF group (0/16) ($p < 0.05$). Qualitatively, 5 out of 11 patients (45.5 %) of the HD group and 4 out of 15 (26.7%) of the HF group obtained a decrease $> 20\%$ of baseline of IGF-1 levels, and in 3 patients in the HD group (27.3%) vs 1 in the HF group (6.7%) IGF-1 decreased $> 50\%$ vs baseline levels. Serum GH levels were also decreased in a statistically significant fashion vs baseline in the HD group (-28%) but not in HF group. In 3 patients of the HD group and in none of the HF group GH did fall below 2 ng/ml at the end of the study. As a result 2 of 11 (18.2%) patients of HD and none in the HF group showed a combined normalization of IGF-I and GH values < 2 ng/ml. The percentage of patients experiencing tumour shrinkage throughout the study was comparable in the two groups (14.3% HF vs 11.1%

HD). A slight decrease in median HbA1c was observed in patients of the HD group (5.65, range 5.3-6.4% at 6 months vs 5.95, range 5.4-8.2% at baseline) but not in the HF group. No significant changes vs baseline were observed in fasting plasma insulin, glucose, blood pressure, gallstones or sludge (5).

This randomized controlled study shows for the first time that HD octreotide LAR may safely control IGF-1 levels in a relevant number (approximately one third) of patients with acromegaly not controlled by a conventional maximal SSA dose regimen. From the pathophysiological point of view the observed effect may be due to a lack of saturation of sst2 receptors with the conventional maximal fixed dose of octreotide (30 mg/28 d); in fact, both increasing the frequency of administration and the dose at least initially a decrease in IGF-1 is obtained. However, only the HD effect is sustained and progressive. This differential effect may be explained hypothesizing that sustainedly elevated circulating levels of octreotide may play a role in our findings: in fact, it can be thought that in the presence of elevated circulating levels of octreotide a “spill-over” effect of the molecule on other receptor subtypes for which the molecule has a modest affinity such as the sst5 may take place. Alternatively, it may be hypothesized that either an up-regulation of the sst2 may occur in the presence of elevated octreotide concentration or an interference with the process of internalization of the molecule may occur (6).

Clinically, our results may also have significant implications. In fact, in patients not achieving control of IGF-1 levels on SSA use of other treatment modalities (pegvisomant and/or radiosurgery in the case of post-surgical treatment or surgery if primary medical treatment) is recommended by current guidelines (3). Since all adjunctive treatment modalities may have potential side effects, increase cost of therapy as well as cause discomfort to the patient (3), present demonstration that HD octreotide LAR is safe and effective in normalizing/reducing serum IGF-1 levels both as post-surgical and as primary treatment may lead to relevant changes in current practice.

It could have been hypothesized that patients with lower IGF-1 levels could have been candidates for normalization during HD treatment. Interestingly, this was not the case in our study: this may imply that biologically the observed phenomenon goes beyond the amplification of the effect of lower doses and that even patients with relatively scarce sensitivity to octreotide may benefit from a HD treatment. Discrepancy between effects on IGF-1 and GH may be explained with some enhanced peripheral direct effects of HD octreotide (7) or alternatively with the arbitrary cut-off for “safe” GH levels which was chosen based on mortality studies (4). We did not observe any substantial changes in tumor volume in any of the two groups: this may depend on the fact that the majority of the patients was already operated upon with therefore more difficult neuroradiological evaluation of the sella (3). However, it is not surprising that in acromegaly volumetric and biochemical responses are dissociated (2) particularly in patients under long-term SSA since the shrinkage effect is particularly evident in the first year of treatment (3). Potential limitations of the study include limited number of enrolled patients. However, design of the study as well as strict selection criteria of patients allowed us to have a reasonably homogeneous and rigidly controlled population. As a result, despite the small number of patients enrolled, the IGF-1 endpoint, which is globally accepted as the best parameter to evaluate disease activity (4), was totally satisfied. Study period was limited to 6 months: this time course was selected based on the assumption that it was the shortest period in which sustained biochemical, and undesired as well, effects of the treatment could have occurred (2). Clearly, based on our data it cannot be excluded that an even higher percentage of patients particularly in the HD group may undergo in the long-term to a normalization of IGF-1 as it was previously shown for conventional maximal dose treatment (3); minimum duration of conventional maximal dose regimen before study entry was fixed at 6 months. Therefore, one could argue that the chosen pre-study follow-up period was

too short to establish a true somatostatin resistance in our patients: however, most of the enrolled patients did have much longer follow-up periods. However, since the observed effect was somewhat independent of the baseline IGF-1 level, this can allow us to hypothesize a relative modest impact of the pre-trial duration and effect of conventional SSA regimen. Finally, patients with a sensitivity threshold to SSA were chosen: also this choice was based on ethical considerations assuming as low the probability that patients with very modest responses to conventional regimens could benefit of an HD regimen vs other treatment modalities. In conclusion, HD octreotide treatment may be effective and safe in patients with acromegaly not controlled by conventional SSA doses.

References

1. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4054-8.
2. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 86-93.
3. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1509-17.
4. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 526-9.
5. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2009, 161: 331-8.
6. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 737-40.
7. Pokrajac A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pituitary-independent effect of octreotide on IGF1 generation. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 543-8.

Pasireotide

Francesca Pecori Giraldi

Università di Milano, Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano, Milano

Come è noto, la somatostatina può interagire con 5 diversi sottotipi recettoriali (sst1, sst2, sst3, sst4 e sst5), ciascuno rappresentato in maniera variabile nei diversi tumori neuroendocrini. Lo sviluppo di analoghi della somatostatina ha seguito due strategie, la prima volta ad identificare agonisti selettivi per uno o l'altro sottotipo recettoriale, al fine di aumentarne la selettività d'azione, l'altra mirata ad identificare agonisti con attività su più recettori. È stato così sviluppato il pasireotide o SOM230, un analogo della somatostatina con buona affinità per quasi tutti i sottotipi recettoriali. Questo "pan-agonista" presenta infatti un'ottima affinità per i recettori sst2 e sst5 e una discreta affi-

nità anche per i sottotipi sst1 e sst3, venendo quindi ad interagire con l'intero assetto recettoriale della maggior parte dei tumori ipofisari; è noto infatti che le cellule ipofisarie tumorali esprimono prevalentemente sst2 e sst5, meno frequentemente sst1 e sst3 e solo eccezionalmente sst4.

Il pasireotide è stato utilizzato in via sperimentale nell'acromegalia, condizione nella quale gli agonisti della somatostatina svolgono da anni un ruolo principe nella terapia farmacologica, e nella malattia di Cushing, quest'ultima una condizione in cui gli analoghi della somatostatina hanno dato risultati alterni in passato.

Vi sono all'attivo diversi studi sull'impiego del pasireotide nell'acromegalia, alcuni già pubblicati, altri solo presentati in sede congressuale. La casistica più estesa presentata sino ad ora, 57 pazienti acromegalici valutati 4 settimane dopo la somministrazione di 200-600 µg s.c. due volte al giorno, riporta la normalizzazione della secrezione di GH nel 37% dei pazienti. Vi è anche uno studio con la formulazione LAR del pasireotide (20-60 mg ogni 28 giorni per 3 mesi) su 18 pazienti con normalizzazione dei livelli di GH e IGF-I nel 17-43% dei casi. Il confronto con l'octreotide, sia in vitro che in vivo, dimostra che il pasireotide presenta una capacità di reprimere la secrezione tumorale di GH pari a quella dell'octreotide con qualche differenza nella risposta di singoli tumori, verosimilmente legata all'assetto recettoriale. Gli effetti collaterali del pasireotide ricalcano quelli dell'octreotide, e.g., diarrea, iperglicemia, ma in nessuno degli studi riportati sino ad ora i pazienti hanno dovuto interrompere la terapia per intolleranza del farmaco. Dalla letteratura emerge comunque che, come per altri analoghi della somatostatina testati nel tempo, il pasireotide non è efficace nella totalità dei tumori secernenti GH, verosimilmente a causa dell'espressione prevalente di uno o l'altro sottotipo di recettore per la somatostatina.

Per quanto concerne, invece, l'impiego del pasireotide nella malattia di Cushing, esso rappresenta un approccio terapeutico decisamente innovativo e promettente, specie in considerazione dell'assenza di un farmaco capace di contrastare la secrezione tumorale di ACTH. Il rationale per l'impiego della somatostatina nella malattia di Cushing deriva da studi in vitro, in cui era stato osservato un chiaro effetto inibitorio della somatostatina sulla secrezione e sintesi di ACTH da parte dei corticotropi tumorali. Facendo seguito a queste osservazioni, già negli anni '90 erano partite le prime sperimentazioni con la somatostatina stessa o octreotide nei pazienti con malattia di Cushing. I risultati di questi trattamenti, ad eccezione di qualche caso aneddotico, sono stati peraltro deludenti dato che le concentrazioni di ACTH, cortisolo sierico e urinario restavano sostanzialmente invariate anche somministrando concentrazioni eleva-

te di octreotide. L'octreotide è apparso peraltro efficace in pazienti con sindrome di Cushing di natura ectopica, dovuta quindi ad un tumore extraipofisario ACTH-secernente. Questa differente efficacia dell'octreotide nel contenere la secrezione tumorale di ACTH suggeriva un coinvolgimento di altri fattori e studi successivi hanno dimostrato, infatti, che il sottotipo recettoriale preferenziale dell'octreotide, il sst2, viene modulato dai glicocorticoidi che ne riducono l'espressione genica e capacità di legame. L'altro recettore fortemente espresso nei corticotropinomi, il sst5, per contro, non risente della modulazione negativa dei glicocorticoidi, quindi analoghi capaci di interagire con questo recettore potrebbero contrastare l'ipersecrezione di ACTH anche in presenza di elevati livelli di cortisolo. Da qui, il rationale per l'impiego di pasireotide che, come detto prima, presenta una spiccata affinità per il recettore sst5 oltre che per il sst2. I primi studi in vitro su adenomi ipofisari secernenti ACTH sono apparsi incoraggianti, con una quota di tumori chiaramente responsivi all'effetto inibitorio del pasireotide, anche in presenza di elevate concentrazioni di glicocorticoidi. I risultati della prima sperimentazione su pazienti con malattia di Cushing appena pubblicati appaiono promettenti, in quanto viene riportata la normalizzazione e/o discesa dei livelli di UFC a breve termine (la somministrazione di pasireotide 600 µg s.c. x 2/die è stata effettuata solo per due settimane) in 13 su 27 pazienti. La responsività all'analogo appare strettamente correlata all'espressione del recettore sst5, che è presente in una buona quota ma non in tutti i tumori ipofisari ACTH-secernenti. È pertanto plausibile che studi clinici più esaustivi e protratti dimostreranno un'efficacia del farmaco in una buona quota di pazienti con malattia di Cushing, aprendo così una prospettiva farmacologica valida per questa patologia.

Bibliografia essenziale

1. Kumar SS, Ayuk J, Murray RD. Current therapy and drug pipeline for the treatment of patients with acromegaly. *Adv Ther* 2009, 26: 383-403.
2. Pecori Giralaldi F, Cavagnini F. *Advances in*

the medical management of Cushing's syndrome. *Exp Opin Pharmacother* 2008, 9: 2423-33.

3. De Bruin C, Feelders RA, Lamberts SWJ,

Hofland LJ. Somatostatin and dopamine receptor as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Dis* 2009, 10: 91-102.

Caso clinico

Giorgio Arnaldi

Aula Gialla 1

Challenging clinical cases: tiroide

Luca Persani

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Caso 1: donna di 32 anni che si presenta allo specialista endocrinologo per cefalea, astenia, irregolarità mestruali, accompagnate ad ansia, vertigini e confusione, che riferisce in peggioramento nelle ultime settimane.

La discussione di questo caso riguarderà gli esami biochimici e strumentali utili per una corretta diagnosi. Particolare attenzione sarà rivolta alla interpretazione dei dati di laboratorio e strumentali alla luce dei rilievi obiettivi e anamnestici in un caso anomalo.

Casi 2 e 3: donna di 65 anni e uomo di 49

anni con precedente intervento di adenomec-tomia ipofisaria per acromegalia ed attualmente in terapia con L-tiroxina.

La discussione di questi due casi riguarderà gli strumenti biochimici e la loro corretta interpretazione per il monitoraggio della terapia sostitutiva con L-tiroxina nei pazienti con difetto centrale, dove il dosaggio del TSH perde il suo valore come indice sensibile e specifico della funzione tiroidea. Verranno così discussi i parametri alternativi utili per garantire una terapia personalizzata anche a questo tipo di pazienti.

Leone Ferrari

UO di Endocrinologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

È il caso di una ragazza affetta da tireotossicosi, esordita a 14 anni, trattata con cicli prolungati di terapia tireostatica a dosi progressivamente decrescenti e plurirecidivata dopo sospensione della terapia.

Obiettivi di approfondimento

- Diagnosi differenziale delle tireotossicosi.
- Timing della terapia definitiva.

- Timing della valutazione di patologie associate/correlate.

Discussione

- Nel caso in questione un diverso approccio metodologico avrebbe cambiato la storia naturale della malattia ?
- Una strategia più aggressiva/interventista avrebbe soddisfatto i criteri di “costo/efficacia”?

Daniele Barbaro

Aula Gialla 2

Le Associazioni dei pazienti in endocrinologia

Immagine e comunicazione

Cinzia Politi

Verona

Rapporti con le istituzioni

Sergio Centobelli

Associazione Nazionale Italiana Patologie Ipofisarie, Regione Campania, via Loffredi n° 17 cap. 80138 Napoli, Tel. 081299274-cell.3387746105 e-mail anipicampaniaonlus@tiscali.it

Da anni rappresento, in qualità di presidente e fondatore, l'Associazione A.N.I.P.I (Associazione Nazionale Italiana Patologie Ipofisarie) Onlus Regione Campania e come paziente e soggetto rappresentativo ho sviluppato in modo organico una serie di rapporti con alcuni soggetti istituzionali, pubblici e privati, quali Ministero della sanità, Regione Campania, ASL- settore sanità, Medici di base, Aziende ospedaliere, Case farmaceutiche, ecc. Duplice lo scopo: da un lato fare conoscere le patologie ipofisarie, in molti casi ancora "pianeti sconosciuti e poco presi in considerazione", dall'altro creare continue occasioni di confronto con le istituzioni per cercare ed ottenere migliori condizioni di vita per i pazienti affetti da tali patologie e con l'intento specifico di evidenziare le attività dell'Associazione, rappresentando a tali soggetti le problematiche affrontate, accompagnate dall'impegno profuso per il raggiungimento di nuovi traguardi a beneficio dei pazienti e dei sanitari.

L'intensificarsi delle relazioni, generate attraverso incontri verbali ed insistenze varie, inizialmente non ha portato agli obiettivi prefissati, ma questi successivamente sono stati stimolati da lettere, mass-media e carta stampata. Ciò ha comportato nel 2008 un'intensa partecipazione dei vertici di tali istituzioni a dibattiti, incontri e tavole rotonde, ottenendo validi risultati. Con la deliberazione n.979/08 è stato ottenuto un

grande beneficio per i pazienti affetti da Acromegalia (attualmente non riconosciuta malattia rara, bensì patologia cronica), che non rispondono alle cure tradizionali, ovvero di usufruire, paradossalmente, di un farmaco riconosciuto dalla regione Campania di fascia H (per patologie rare), farmaco che è stato posto nella disponibilità delle singole ASL territoriali e non più esclusivamente dei Centri prescrittori.

L'inserimento del test analitico IGF-1-Somatomedina C nell'elenco delle prestazioni di assistenza sanitaria, con esenzione dei costi, per le patologie di Acromegalia e Gigantismo e Nanismo Ipofisario, è stato ottenuto, invece, con delibera n.1511/07. Tale deliberazione, dietro incalzante richiesta dell'Associazione che rappresento, è stata modificata ed ampliata nel 2008 dalla delibera n.1129, con il riconoscimento del citato test anche per altre patologie quali il Diabete Insipido e la Sindrome di Cushing.

Ennesimo traguardo raggiunto dalla A.N.I.P.I. nel 2008, è stato quello di ottenere un ambulatorio autonomo di Endocrinologia, presso la Facoltà Federico II di Napoli, che sta assumendo una notevole importanza per il gran numero di pazienti che ormai converge da ogni parte d'Italia, riconoscendo tale struttura come centro di eccellenza per gli studi clinici e molecolari.

Un'altra notevole conquista è stata quella di ottenere, presso il citato Settore, l'installazione

di una linea telefonica internazionale, per far sì che i medici impegnati e i ricercatori potessero soddisfare, confrontarsi e risolvere problematiche inerenti le patologie endocrine.

È stata istituita inoltre una linea telefonica nel Settore Endocrinologia dell'edificio 7, atta a ricevere le numerose richieste dei pazienti provenienti non solo dalla Regione Campania ma da tutto il territorio nazionale e utile ai medici curanti per ottenere consulti e prenotazioni;

l'istituzione di un call center ha garantito una migliore funzionalità della struttura, snellendo l'attività dei medici che erano costretti ad interrompere il loro operato per fronteggiare le continue chiamate telefoniche.

Gli obiettivi da realizzare sono tanti e la strada è lunga e tortuosa, ma, con impegno, pazienza e caparbità raggiungerò i programmi prefissati, con la speranza di utilizzare mezzi meno laboriosi ed eclatanti.

Fund-raising

Elio Bonfanti

Palermo

La valutazione della qualità della vita

Federica Innaimi

Palermo, email: federicainnaimi@virgilio.it

La valutazione dell'impatto che la malattia e le cure hanno sulla qualità della vita del paziente è uno studio particolarmente interessante, che permette di monitorare la qualità delle prestazioni sanitarie e l'equità della distribuzione delle risorse sanitarie.

I pazienti affetti dalle patologie endocrine rare hanno percorsi diagnostici spesso molto lunghi, dovuti al mancato riconoscimento dei sintomi iniziali e forti ritardi nella diagnosi, con conseguenze gravi e debilitanti che influiscono negativamente sulla qualità della vita.

Se, come spesso accade in endocrinologia, le patologie non sono riconosciute come rare, il paziente non può beneficiare dei vantaggi che le leggi prevedono per i malati rari. Tra i benefici ricordiamo: l'esenzione per esami diagnostici, l'esenzione per alcuni farmaci costosi, il grado di invalidità che

può essere riconosciuto per la loro malattia, aspetto, quest'ultimo, da non sottovalutare considerando i sintomi invalidanti di queste patologie.

Da questo nasce l'esigenza di proporre un questionario che individui le problematiche e i bisogni che il paziente incontra nel percorso della sua malattia, al fine di migliorare la qualità di vita.

Nel questionario che vi proponiamo trovate una serie di domande, che riguardano sia l'aspetto economico per le cure e la diagnosi, sia le difficoltà che il paziente può incontrare nella gestione della sua malattia nella propria regione.

Dai risultati del questionario si evidenzieranno quali sono le maggiori difficoltà incontrate dai pazienti nelle varie regioni, al fine di trovare, con la collaborazione delle Associazioni di Pazienti e delle Società Scientifiche, idonee soluzioni alle principali problematiche.

Incontri-evento: esperienze e prospettive

Laura Zancolò

Roma

Iodoprofilassi fra educazione e intervento

Daniela Agrimi

Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio,

Distretto Socio-Sanitario di Mesagne- Sede San Pietro Vernotico (BR)-Presidente G.A.T.

Le premesse. I determinanti della salute sono solo parzialmente correlati all'assistenza sanitaria, poichè sugli esiti di salute incidono, notoriamente, il patrimonio genetico, l'ambiente o ecosistema, la cultura e le condizioni socio-economiche di una popolazione. Nella fattispecie delle malattie tiroidee tutti questi elementi hanno una rilevanza significativa, a partire dalla componente genetica al contesto ambientale. La carenza di iodio, infatti, è un paradigma noto da tempo: la mancanza di iodio innesca un adattamento funzionale della ghiandola tiroidea che porta allo sviluppo di gozzo, mentre la iodoprofilassi consente di correggere lo squilibrio ambientale. L'OMS raccomanda di utilizzare, come strategia di iodoprofilassi a livello mondiale, l'arricchimento del sale alimentare con opportune quantità di iodio. La definizione di strategie di prevenzione, veicolate da un sistema di informazione che arrivi all'opinione pubblica con un'azione capillare e coordinata, è fondamentale a chiarire, senza allarmismi, l'entità dei rischi, nonché a motivare quei comportamenti individuali in grado di ridurli. L'agire sullo stile di vita per la promozione della salute è nelle potenzialità del marketing sociale con cui le associazioni di tutela possono coordinare efficacemente la loro mission con gli organismi istituzionali di riferimento.

Iter legislativo in Italia. Il lungo iter legislativo sulla iodoprofilassi in Italia ha trovato una specifica espressione nella legge n. 55 del marzo 2005, con l'emanazione delle "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Lo strumento legislativo prevede una serie di misure destinate a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei con-

sumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

L'intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 consolida l'iter legislativo con l'istituzione, presso l'Istituto Superiore di Sanità, dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI), a cui è dato il compito di coordinare le attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. Il piano di monitoraggio relativo alla valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato ed infine attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale.

I contenuti della comunicazione: ortoresia o informazione mirata? La comunicazione sanitaria sull'uso del sale iodato porta in sé un vantaggioso veicolo di promozione di salute ed un efficace patrimonio collettivo, e, per tale motivo, deve essere proposta con contenuti chiari, completi e corretti. Essa dovrà privilegiare gli aspetti relativi alle linee d'indirizzo nutrizionali, ai livelli di assunzione giornaliera consigliati ed alle patologie da eccesso di consumo correlate. Se tali ambiti presentano evidenze consolidate, è bene prospettare le nuove aree di interesse nutrizionale rappresentate dagli alimenti vegetali ad alto contenuto di iodio, ottenuti mediante biofortificazione agronomica, dall'alimentazione non convenzionale e dal novel food.

La sicurezza della iodoprofilassi. Le poli-

tiche d'intervento su scala mondiale ad incentivo della iodoprofilassi propongono spunti di riflessione sul problema della sicurezza legato all'aumentato consumo di iodio. Un insufficiente monitoraggio dell'apporto di iodio alimentare in una popolazione può favorire un eccesso di micronutrienti con relativi effetti collaterali.

Le finalità di un'azione coordinata tra odv dell'area endocrino-metabolica:

- implementare l'informazione nutrizionale consolidata;
- favorire l'analisi e l'informazione su temi nutrizionali emergenti;
- richiamare politiche di controllo sulla sicurezza della iodoprofilassi.

La programmazione degli interventi

- Strumento nazionale di coordinazione (Conferenza Stato-Regioni-OSNAMI):

definisce le linee complessive di indirizzo, stabilisce le priorità del programma

- Protocolli d'intesa (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali-Partners): condivisione di obiettivi, sviluppo di strategie intersettoriali, definizioni di azioni prioritarie (es. Protocolli d'intesa con le Associazioni della panificazione)
- Sistemi di Sorveglianza (OSNAMI)

Conclusioni. Le odv dell'area endocrino-metabolica sono chiamate ad un diretto coinvolgimento nelle dinamiche di implementazione della iodoprofilassi, favorendo in primo luogo un'analisi del contesto in cui intervengono, nonché promuovendo un'informazione mirata nella popolazione. È auspicabile un coordinamento con l'OSNAMI, finalizzata a sensibilizzare su opportune azioni di monitoraggio della iodoprofilassi nelle regioni italiane.

Le associazioni dei pazienti nel diabete

Maria Luigia Mottes

Presidente A.D.P.MI. e C.L.A.D., Vicepresidente vicario Diabete Forum Nazionale

Il DIABETE, un compagno inseparabile che ti accompagna per tutta la vita, anche se non l'hai sposato!! Dai bimbi molto piccoli sino ai centenari non risparmia nessuna età e non ha preferenze di sesso. Nell'età adulta la percentuale di persone con diabete è del 6%, ma raggiunge il 10-15% dopo i 60 anni. Un problema che coinvolge la società intera per le gravi conseguenze che la malattia, se non ben curata, induce: cecità, cardiopatia, nefropatia, neuropatia, amputazione agli arti inferiori, ecc. La persona che un giorno si sente annunciare "Lei è diabetico", vede di fronte a sé un futuro drammaticamente compromesso, senza possibilità di "guarire".

Questo succedeva per tutti 40/50 anni fa e succede ancora oggi laddove non c'è L'ASSOCIAZIONE DIABETICI.

Per migliorare la vita delle persone con diabete, a partire dal 1980 ha iniziato a costituirsi un grosso movimento, che da locale, con centro

in Lombardia, ha raggiunto progressivamente tutte le regioni italiane, con lo scopo di migliorare l'assistenza al diabetico, portare lui ed i suoi familiari a saper gestire la malattia attraverso l'EMPOWERMENT, sensibilizzare la Società al problema della cura e della prevenzione della stessa. L'Associazione Diabetici della Provincia di Milano si costituisce ufficialmente il 22 maggio 1982. Perseguendo gli scopi di cui sopra, aggrega tutte le Associazioni italiane che via via si andavano costituendo e nel 1987 la Federazione Nazionale ottiene l'incredibile risultato di vedere emanata la legge 115/87. Primi al mondo ad avere una legge in difesa del diabetico e indicazioni per un'assistenza sanitaria pubblica lungimirante.

La legge 115/87 è stata parzialmente recepita negli anni che seguirono dalle regioni italiane, la Lombardia l'ha recepita con la L.R. 8/92.

Tutto fantastico sulla carta, ma ... nella realtà?

Purtroppo le leggi sono state spesso disattese, o applicate a macchia di leopardo a causa del mancato finanziamento delle stesse e della scarsità delle risorse disponibili per la diabetologia.

L'A.D.P.Mi., organizzatasi anche a livello regionale con il coordinamento C.L.A.D., che unisce tutte le Associazioni Diabetici, si è fatta portatrice della voce delle persone con diabete presso le istituzioni locali, regionali e nazionali, perché molto spesso ciò che necessita al paziente non è quello che le associazioni medici o le istituzioni pensano.

Delibere regionali della Lombardia rappresentano il cardine su cui si basa una buona assistenza ed autogestione del diabete e del diabetico. Per far correttamente applicare tali leggi e delibere sono molto spesso necessari interventi decisi dell'A.D.P.Mi., perché la persona con diabete non conosce i suoi diritti sanciti dalle normative e quindi viene discriminata. L'A.D.P.Mi. interviene con un intenso e programmato piano di informazione-formazione rivolto alle persone con diabete, ai loro familiari ed a quanti coinvolti nella patologia, organizzando incontri, corsi, invio di comunicazioni a domicilio, partecipando a trasmissioni televisive, sensibilizzando la popolazione con campagne di screening, spettacoli teatrali, concerti, sostenendo l'attività di ricerca, finanziando specialisti, acquistando strumentazioni idonee al miglioramento dell'assistenza erogata dalle diabetologie.

Altro fondamentale traguardo raggiunto il 9 luglio 2009 è stata la firma del MANIFESTO DEI DIRITTI DELLA PERSONA CON DIABETE. Primo documento a livello mondiale sottoscritto presso il Senato dalle Società scientifiche, dall'Associazione Parla-

re per la tutela e la promozione del diritto alla prevenzione e dalle Associazioni dei Diabetici. Abbiamo gli strumenti legislativi adeguati per una buona assistenza al diabetico, ora dobbiamo impegnarci TUTTI alla loro applicazione reale! Ognuno deve fare il suo lavoro bene, è un lavoro di squadra, dove il diabetico deve essere il centro del processo e per questo deve condividere consapevolmente il percorso di cura. Per una gestione efficace ed efficiente è necessario passare dall'imposizione alla condivisione della cura. Un cambiamento straordinario e difficile anche per i curanti! La macchina DIABETE deve essere guidata 24 ore su 24 dal diabetico al quale è stata data la "PATENTE" dopo un percorso formativo e dopo l'esame di valutazione. L'A.D.P.Mi., il C.L.A.D. e Diabete Forum Nazionale per conto dei tre milioni di diabetici italiani chiedono di migliorare il rapporto istituzioni/paziente diabetico per un futuro con minori complicanze diabetiche, per una qualità e quantità di vita del diabetico migliori e affinché il diabetico possa partecipare attivamente alla cura della sua malattia. Egli, infatti, non è l'esperto del diabete, ma è il massimo esperto della propria vita e si trova nella migliore posizione per decidere quale approccio alla sua malattia sia più accettabile. La persona con diabete deve diventare protagonista responsabile e per ottenere ciò è necessario un lavoro di squadra, un lavoro collaborativo tra adulti autonomi e responsabili e un rapporto di partnerariato nel pieno rispetto dei propri ruoli. Un gioco di squadra per una vittoria di tutti.

Noi ci siamo e ci potete trovare: A.D.P.Mi. onlus, c/o Poliambulatori ICP, via Carlo Farini, 9, Milano

Sito web: www.adpmi.org

Rapporti con le società scientifiche

Paola Loli

Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

Sessioni

14.30 - 15.30

Aule Rosse

LINEE GUIDA – 2009 AACE, AME, ETA Thyroid nodule guidelines

(con American Association of Clinical Endocrinologists & European Thyroid Association)

Chairs: Hossein Gharib, Lazlo Hegedus, Rolf Paschke, Roberto Valcavi, Paolo Vitti

American association of clinical endocrinologists (AACE), Italian association of clinical endocrinologists (AME) and European thyroid association (ETA) medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules

Enrico Papini

on behalf of the AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules

This document was prepared as a collaborative effort between the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), the Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and the European Thyroid Association (ETA). This guideline covers diagnostic and therapeutic aspects of thyroid nodular disease, but not thyroid cancer management.

The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) protocol for standardized production of clinical practice guidelines was followed to rate the evidence level (EL 1 – 4) and to link the guidelines to the strength of recommendations on the basis of grade designations A (action based on strong evidence) – D (action not based on any evidence or not recommended). The best evidence level (BEL), corresponding to the best conclusive evidence found, accompanies the recommendation grade. All recommendations resulted from a consensus among the AACE, AME and ETA primary writers and were influenced by inputs from the Task Force members and reviewers. Some recommendations were upgraded or

downgraded on the basis of the experts opinion. In these cases subjective factors like clinical experience, costs, risks, and regional availability of specific technologies and expertise took priority over the reported BEL.

The use of high-resolution ultrasound (US), sensitive thyrotropin (TSH) assay and fine-needle aspiration (FNA) biopsy is the basis for the management of thyroid nodules. Thyroid scintigraphy is not necessary for diagnosis in most cases. However, it may be warranted in patients with a low serum TSH or with a multinodular gland, to detect functional autonomy, most common in iodine deficient areas.

Measurement of serum TSH is the best initial laboratory test of thyroid function and should be followed by measurement of free thyroxine and triiodothyronine, if the TSH value is decreased, and of thyroid peroxidase antibodies as well, if the TSH value is above the normal range. Serum anti-thyroglobulin antibodies should be measured only in patients with clinical and US findings of chronic lymphocytic thyroiditis and normal TPOAb levels.

Assessment of serum thyroglobulin is not recommended in the diagnosis of thyroid nodules. A single, nonstimulated calcitonin measurement can be utilized in the initial workup of thyroid nodules and is recommended before thyroid nodule surgery.

Although thyroid nodules are a common incidental finding, US should not be performed as a screening test. Most patients with thyroid nodules are asymptomatic, but the absence of symptoms does not rule out malignancy; thus, clinical and US risk factors for malignant disease should always be reviewed. All patients with a palpable thyroid nodule or with clinical risk factors should undergo US examination.

Thyroid FNA is best performed under US guidance (UGFNA) because of the increase in diagnostic accuracy of the procedure. UGFNA is recommended for nodules <10 mm when clinical information or US features are suspicious.

Cytological smears or liquid-based cytology should be interpreted by a pathologist with specific experience. A classification scheme in five cytological diagnostic categories is recommended for the cytological report: non diagnostic, benign, follicular lesion, suspicious and malignant. Currently, no single cytochemical or genetic marker is so specific and sensitive to replace the morphological diagnosis of folli-

cular lesion/suspicious for neoplasm. However, their use may be considered in selected cases.

Hormone determination on fine needle wash-out may increase the FNA diagnostic accuracy in suspicious node metastasis or hyperplastic parathyroid glands. US-guided core needle biopsy should be reserved for patients with neck masses and uncertain FNA diagnosis.

Patients with benign thyroid nodules should undergo clinical and US follow-up. Symptomatic goiters, whether euthyroid or hyperthyroid, may be treated surgically or with radioiodine. While we do not recommend routine L-thyroxine suppressive therapy, it may be considered in young patients with small nodular goiters living in iodine deficient regions. Percutaneous ethanol injection is useful in the treatment of benign cystic thyroid lesions. Symptomatic patients with benign nodules who refuse surgery or who are at surgical risk may benefit from US-guided thermal ablation.

Malignant or suspicious nodules should be treated surgically. Preoperative evaluation with US and UGFNA is very useful for an appropriate surgical planning.

Suggestions for thyroid nodule management during pregnancy and childhood are presented.

Aula Blu 1

FOCUS – GLP-1: prospettive future

GLP-1: Future Perspectives

Michael E. Trautmann

Indianapolis

The incretin effect was first observed decades ago: oral administration of glucose prompts a significant rise in insulin, thus controlling increasing blood glucose levels. Intravenous (iv) infusion of glucose, designed to mimic blood

glucose levels seen during oral administration of glucose, produces a corresponding rise in insulin that is approximately 50% of that seen with oral glucose administration. This suggested that other factors are released from the gut

after meals and stimulate insulin release. They were called incretins.

GLP-1 is secreted by L cells in response to carbohydrate and fat. GLP-1 is a glucose-dependent insulinotropic hormone, which regulates insulin levels depending on changing blood glucose levels. This insulinotropic characteristic ensures that high concentrations of GLP-1 alone do not stimulate insulin secretion and cannot cause hypoglycemia. GLP-1 also suppresses glucagon in a glucose-dependent fashion. Glucagon regulates hepatic glucose output by mediating the breakdown of glycogen to glucose in the liver. However, GLP-1 does not interfere with glucagon-mediated counter-regulation of hypoglycemia. In addition, GLP-1 decelerates gastric emptying (slowing the entry of nutrients into the circulation), enhances satiety, and reduces appetite and caloric intake. Studies in animals have shown that GLP-1 stimulates pancreatic cellular differentiation (pancreatic duct cells to β -cells) and regeneration (after partial pancreatectomy), and the growth of β -cells in islets of Langerhans, leading to a net increase in β -cell mass.

These antidiabetic effects have created high interest in the therapeutic use of GLP-1 receptor agonists. Since GLP-1 is rapidly degraded it can only be used as continuous infusion. A number of approaches have been pursued to solve these issues: development of more stable GLP-1 re-

ceptor agonists, and compounds that slow the degradation of GLP-1 by inhibiting the enzyme DPP-IV.

The GLP-1 receptor agonist Exenatide has been used in clinical practice for the treatment of Type 2 Diabetes for several years. Recently another GLP-1 agonist, liraglutide, has been approved in Europe and several others are in clinical development. Large scale studies have confirmed the antidiabetic actions in patients with type 2 diabetes. When patients who were previously treated with metformin and/or sulfonylurea but could not longer maintain good glycemic control were studied in a 6-month double-blind placebo-controlled trial a dose dependant improvement in HbA_{1c} was observed. Concomitantly body weight decreased significantly. Comparison to starter insulin regimens suggests that similar improvements in A1c can be achieved with GLP-1 receptor agonists as with insulin. While patients on insulin treatment gained weight in all studies there was significant weight loss during GLP-1 agonist treatment. The main adverse events noted in trials are gastrointestinal side effects like nausea, vomiting or diarrhea which are mostly mild and occur most frequently in the beginning of the treatment.

While currently available GLP-1 receptor agonists are administered by daily s.c. injections there are developments for agents which require only one injection per week.

Aula Blu 2

FOCUS – ACROSTUDY: sfida all'acromegalia resistente

Storia dell'ACROSTUDY: dall'Europa all'Italia ACROSTUDY: From the German Pegvisomant Observational Study (GPOS) to the Global ACROSTUDY

Christian J. Strasburger

*Division of Clinical Endocrinology, Department of Medicine, Campus Mitte, Charité
Universitätsmedizin, Berlin, Germany*

When the first growth hormone receptor antagonist Pegvisomant received marketing authorization at the end of 2003, an observational database was set up immediately with paper-based case report forms. Half a year later, the first 100 patients were documented in GPOS and initially feedback on the cumulative experience with this new drug was provided to the investigators every six months for the first 2 ½ years. Thereafter the frequency of interim analysis of the steadily growing database was prolonged to annual analyses. From 2007 onwards, the ongoing German patients were transferred to the global ACROSTUDY database with its electronic data capture system.

The most recent database analysis for German patients was performed in August 2009. The 442 patients documented represent 86% of all prescriptions of Pegvisomant in Germany, therefore this cohort is extremely representative for the overall experience with Pegvisomant in the treatment of patients with acromegaly in general practice. At the same time point the global ACROSTUDY database had 622 patients documented from other countries with no significant difference between gender distribution and patient age. On average, before commencement of Pegvisomant treatment, the diagnosis of acromegaly had been established for nine years in the patients documented in ACROSTUDY. For the German patients, insufficient disease control in 70% and therapeutic complications in 15% were the patients' reason to discontinue

Somatostatin analogues and switch to Pegvisomant. In the early interim analyses we observed that colleagues were reluctant to adequately dose-titrate patients until normalisation of IGF-I levels. In the most recent analysis IGF-I levels were normalised in 70% of patients treated for two years (n = 261), in 74.2% of patients treated for four years (n = 132) and in 74% of the 31 patients treated already for six years. The patient-assessed symptom questionnaire shows subjective improvement particularly for soft tissue swelling and general physical condition. For the safety analysis, central evaluation of serial MRI scan are offered within the German and the global ACROSTUDY program. Out of the 442 patients a suspicion of pituitary tumour enlargement was voiced in 25 cases (5.7%) in Germany, however, serial re-evaluation by Prof. M. Buchfelder did not confirm the suspected enlargement in 14 cases, three cases had documented tumour growth already before the switch to Pegvisomant therapy which continued at unaltered pace. Two patients had rebound from previously SSR – induced tumour shrinkage, three had a slight volume increase commencing during Pegvisomant therapy but none of these patients required drug discontinuation, in one case significant tumour growth after discontinuation of Somatostatin analogues and initiation of Pegvisomant was observed, two cases are still pending. In 22/442 patients elevation of liver function tests above the threefold of the upper limit of normal was observed, in

18 cases ALT was the leading enzyme and this is considered typical for Pegvisomant induced transaminase increase. In 12 out of the 22 patients the enzyme levels normalise spontaneously without discontinuation or dose reduction of Pegvisomant, while 10 patients normalized after discontinuation. Seven of the patients had a gallstone disease, two of these had GGT as the leading elevated enzyme.

In summary, the ACROSTUDY program initially in Germany and meanwhile on the global scale has proven a very useful tool for the accumulation of experience with Pegvisomant treatment in patients with acromegaly under clinical practice conditions. The therapy led to normalisation of disease activity in more than 70% of patients who previously could not

be controlled with other treatment modalities. Overall Pegvisomant treatment is safe, de-novo tumour expansion after initiation of Pegvisomant treatment was found in 1% and is in the same order as observed during Somatostatin analogue monotherapy. Liver function test elevations are observed in 5% of individuals treated with Somavert, but spontaneously normalize with unaltered treatment in half of the patients affected and after treatment discontinuation in the remaining individuals.

Patients with acromegaly treated with Pegvisomant should be documented in ACROSTUDY in order to share among all investigators the global experience with this GH-receptor antagonist representing a new class of drugs for the ultimate benefit of our patients.

Endpoint primario: effetti sul controllo della malattia

Salvo Cannavò

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Endocrinologia, Università di Messina

Il pegvisomant è un antagonista dell'ormone somatotropo (GH) ottenuto dal rimaneggiamento della molecola originale di GH, per ottenere un incremento dell'emivita e dell'affinità recettoriale (1). Tali caratteristiche lo hanno reso un farmaco ideale per il trattamento di pazienti acromegalici resistenti ad altre terapie. Si stima che tale opzione terapeutica possa trovare indicazione in circa il 15-20% dei casi. In particolare, tale approccio farmacologico può trovare particolare applicazione in attesa che il trattamento radiante espliciti il suo effetto. La terapia con pegvisomant si è dimostrata particolarmente vantaggiosa soprattutto nella gestione del paziente acromegalico con diabete mellito, nel quale consente un miglior controllo dell'iperglicemia rispetto ad altri farmaci quali gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione (SSa). Antagonizzando gli effetti biologici del GH, il pegvisomant riduce marcatamente la secrezione di IGF-1 in tutti i tessuti bersaglio, ad eccezione probabilmente del SNC, poiché tale

farmaco non attraversa la barriera emato-encefalica. Il pegvisomant viene routinariamente prescritto in monoterapia o in combinazione con SSa, per via sottocutanea e in somministrazione quotidiana, anche se sono riportati trials clinici in cui il pegvisomant è stato somministrato a giorni alterni o settimanalmente (2). Precedenti studi hanno dimostrato che tale terapia è ben tollerata, gli effetti collaterali essendo limitati a transitorio discomfort addominale e, in alcuni casi, a lipodistrofia. L'incremento di volume del residuo tumorale ipofisario, osservato in pochissimi casi, non sembra conseguenza diretta di tale approccio terapeutico. Acrostudy è un'analisi osservazionale di pazienti acromegalici in trattamento con pegvisomant, secondo la prassi clinica adottata in centri nazionali con esperienza nel trattamento dell'acromegalia, attualmente attiva in molti paesi europei (3). Per quanto riguarda l'esperienza italiana, sono stati analizzati i dati relativi a 75 pazienti (40 maschi) trattati con pegvisomant da 0.8-7.5 anni. Il periodo di

osservazione è stato pari a 0.4-3.2 anni. All'inizio del periodo di osservazione la dose settimanale di pegvisomant era <70 mg nel 58% dei casi, 71-140 mg nel 32% e >140 mg nel 10%. Nel 90% dei pazienti il farmaco è stato somministrato quotidianamente, mentre nel restante 10% la somministrazione è avvenuta a giorni alterni o settimanalmente. I livelli medi di IGF-1 circolante si sono ridotti significativamente durante il trattamento (basale: 674 ng/ml, 4° anno 223 ng/ml). Tuttavia, i valori di IGF-1 si sono mantenuti superiori alla norma nel 30% dei casi e tale percentuale si è mantenuta costante durante tutto il periodo di osservazione, malgrado in questo sottogruppo la dose settimanale media di pegvisomant sia stata incrementata del 9%. Il trattamento ha indotto un significativo miglioramento del quadro clinico. In conclusione, la terapia con pegvisomant risulta efficace nel controllo dell'acromegalia nel 70% dei pazienti resistenti ad altre terapie e induce un sensibile miglioramento della sintomatologia clinica. La condivisione delle informazioni relative agli ef-

fetti che tale farmaco esercita nei rari pazienti con acromegalia resistente rappresenta un prezioso ausilio per l'ottimizzazione della gestione terapeutica.

Bibliografia essenziale

1. Kopchick J, Parkinson C, Stevens EC, et al. Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly. *Endocr Rev* 2002, 23: 623-46.
2. Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, et al. Cotreatment of Acromegaly with a Somatostatin Analog and a Growth Hormone Receptor Antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5627-31.
3. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forsmann, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 75-82.

Endpoint secondari: effetti sui fattori di rischio CV

Pietro Maffei

Clinica Medica 3^A, Ospedale-Azienda, Padova

L'ACROSTUDY è uno studio osservazionale, multicentrico, internazionale, che ha come scopo principale quello di raccogliere - in un registro web centralizzato - le informazioni relative all'efficacia e sicurezza del trattamento a lungo termine con pegvisomant nell'acromegalia. Attualmente le principali informazioni sul pegvisomant derivano dagli studi pre-registrazione, effettuati su circa 200 pazienti, in cui è stata ben documentata la sua efficacia nell'ottenere una normalizzazione dei livelli di IGF-I nella maggior parte dei pazienti trattati. In letteratura sono stati poi pubblicati ulteriori lavori in cui sono stati evidenziati, su casistiche meno numerose, effetti favorevoli sul metabolismo glucidico e sulla funzione cardiovascolare.

L'ACROSTUDY costituisce quindi un'op-

portunità unica per verificare nella corrente pratica clinica l'efficacia e la sicurezza del pegvisomant in un consistente numero di pazienti acromegalici. Esistono a questo riguardo recentissime segnalazioni sia da parte del gruppo di studio tedesco (German ACROSTUDY), che raccoglie i dati relativi a 371 pazienti, sia da parte di singoli Autori (vedi: Trainer PJ 2009, Brue T 2009) che hanno potuto effettuare le prime analisi sul registro internazionale (792 pazienti; 300 centri diversi; 10 nazioni di cui 9 europee Italia inclusa). Per quanto riguarda tuttavia la tematica dei fattori di rischio cardiovascolare, pochissime sono le informazioni finora disponibili dai registri ACROSTUDY. Nel German ACROSTUDY in particolare è stata osservata una significativa riduzione della glice-

mia a distanza di 6, 12 e 24 mesi di trattamento (rispettivamente: 141.4 in basale vs 125.8, 111.6, 102 mg/dl) e una significativa riduzione dell'HbA1c dopo 6 e 12 mesi di terapia con pegvisomant (rispettivamente: 7.0% in basale vs 6.5, 6.5%). I dati epidemiologici del registro internazionale (792 pazienti) confermano invece l'elevata prevalenza di ipertensione (31%) e diabete (23%) in questa popolazione.

Venendo alle prime osservazioni relative alla casistica italiana, sono attualmente disponibili (analisi del 1° settembre 2009) le informazioni relative a 75 pazienti (35F, 40M) che hanno iniziato il trattamento con pegvisomant e sono stati arruolati in ACROSTUDY, prevalentemente nel corso del 2007 (rispettivamente 31% e 39% sul totale dei pazienti). Nel gruppo italiano l'ipertensione è presente nel 21% della popolazione e il diabete è segnalato nel 19% dei casi. Circa il 70% dei pazienti era in monoterapia con pegvisomant, mentre nel 25% dei casi era presente un trattamento combinato con analoghi della somatostatina. La durata media di trattamento con pegvisomant era di 3.3 anni (range 0.6-6.9) di cui 1.45 in ACROSTUDY. Nel gruppo maggiormente rappresentato (dosaggio pegvisomant di 70 mg/sett) e laddove sono presenti le maggiori informazioni (a distanza di 2 anni) si è evidenziato un trend in riduzione della glicemia e dell'HbA1c (glicemia da 6.16 a 5.86 mmol/L; HbA1c da 5.38 a 4.94%). Esiste inoltre un'associazione inversa significativa fra livelli di HbA1c e dose settimanale di pegvisomant ($r = -0.26$; $p = 0.001$). A distanza di 2 anni dall'inizio del trattamento con pegvisomant il BMI medio per maschi e femmine era rispettivamente di 28.6 e 29. Per quanto riguarda infine i dati disponibili sulla pressione arteriosa, a distanza di due anni è osservabile un trend in diminuzione sia per i valori di pressione arte-

riosa sistolica che diastolica: rispettivamente da 138 a 126 mmHg e da 89 a 79.1 mmHg. Va comunque sottolineato che l'analisi dei dati va considerata ancora preliminare e dovrà quindi essere confermata su una casistica più ampia e completa, soprattutto nel numero delle osservazioni ripetute per singolo caso.

L'analisi dei dati dell'ACROSTUDY italiano (interrogazione del 1° settembre 2009) non permette ancora di trarre delle considerazioni conclusive sull'effetto del pegvisomant sui fattori di rischio cardiovascolare. In accordo con i dati internazionali esiste tuttavia una tendenza al miglioramento del controllo glicemico in corso di trattamento con pegvisomant anche in relazione alla posologia del farmaco. Le informazioni attualmente disponibili necessitano tuttavia di un'ulteriore implementazione nonostante l'impegno già dimostrato da tutta la comunità endocrinologica italiana.

Bibliografia essenziale

1. Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, et al. The German ACROSTUDY: Past and Present. *Eur J Endocrinol* 2009 Aug 14. [Epub ahead of print]
2. Trainer PJ. 5 years later - overview of the data collected in ACROSTUDY - different treatment regimens, database structure, basic strategies and safety. *Eur J Endocrinol* 2009 Aug 14. [Epub ahead of print]
3. Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res* 2009, 71 Suppl 1: 34-8.
4. Brue T, Castinetti F, Lundgren F, et al. Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? an overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* 2009 Aug 14. [Epub ahead of print]

Sicurezza

Roberto Attanasio

Pituitary Unit, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; Neuroendocrinologia, Ospedali Riuniti Bergamo; Università di Milano

I primi grandi studi multicentrici sull'efficacia del Pegvisomant (Peg) nel trattamento dell'acromegalia avevano riportato un lungo elenco di possibili effetti avversi, con comparsa sostanzialmente infrequente. L'Acrostudy Global (1), un database osservazionale in cui confluiscono i dati di tutti i pazienti trattati con il farmaco (comprendente all'ultima pubblicazione 792 pazienti, trattati con Peg per una media di 3 anni, per un totale di 2625 anni-paziente) riporta 256 eventi avversi (tabella), che possono essere ricondotti a 3 grandi categorie: reazioni locali, problemi epatici, variazioni delle dimensioni dell'adenoma.

	TOTALI	PEG-CORRELATI
Eventi avversi	256	56
Eventi gravi	56	13
Sospensione terapia	10.9%	6.7%

La più importante reazione locale è la **lipodistrofia**. Si tratta di un accumulo di grasso in sede di iniezione, che oltre a costituire un problema estetico, può interferire con l'assorbimento del farmaco, peggiorando il controllo di malattia e rendendo necessario l'aumento di dose (2). È stato suggerito che il fenomeno viene prevenuto dalla rotazione del sito di iniezione. Uno studio multicentrico USA-Germania (3) ha evidenziato lipodistrofia in 7/60 pazienti (6/7 femmine), con comparsa in 1-12 settimane dall'inizio del trattamento, indipendentemente dal cotrattamento con analoghi della somatostatina (SA), nonostante la rotazione dei siti di iniezione, che ha portato alla sospensione del trattamento in 4/7.

Uno studio-pilota (4) su 5 pazienti trattati per 6 mesi con Peg con normalizzazione

di IGF-I ha dimostrato che, pur in assenza di variazioni delle concentrazioni dei lipidi circolanti e della sensibilità insulinica, il trattamento portava ad un aumento del grasso addominale (ma non sottocutaneo), presumibilmente per interferenza sull'attività della 11 β -OH-steroido-deidrogenasi. Il significato clinico a lungo termine di questa osservazione è ancora da capire.

Per quanto riguarda il **metabolismo glucidico**, è ormai assodato che Peg ottiene un deciso miglioramento delle alterazioni correlate all'acromegalia e di quelle eventualmente indotte dalla terapia con SA. Un recente studio spagnolo ha in particolare dimostrato la significativa diminuzione dei livelli di HbA_{1c} e della dose di insulina (5). Attenzione quindi alle possibili ipoglicemie nei pazienti diabetici in terapia farmacologica.

Sulla **tossicità epatica**, i dati più completi sono quelli della 7^a analisi sul registro tedesco (371 pazienti per un totale di 771 anni-paziente)(6), che ha evidenziato la presenza di alterazioni (definite come incremento di transaminasi superiore a 3 volte il limite superiore di normalità) in 20 casi (+ 3 casi di colelitiasi), tutti trattati in precedenza con SA, con comparsa nei primi mesi di trattamento. In 10/20 l'alterazione è regredita senza necessità di variare o sospendere il trattamento, in 2 è stata necessaria una sospensione temporanea, in 7 si è andati a una sospensione definitiva (con normalizzazione in 6/7 entro 8 mesi). È indicato quindi un monitoraggio stretto soprattutto nella fase iniziale di titolazione del farmaco.

Per quanto riguarda la **crescita tumorale**, sempre dai dati del registro tedesco (6) si ricavano 20/371 casi di possibile incremento. Dalla revisione accurata dei dati, la crescita non è stata confermata in 10, era continua indipendentemente dalla terapia in 3, era do-

vuta a rebound post-sospensione di SA in 2 ed era correlata a Peg in 4 casi (in 3 dei quali era clinicamente insignificante). I dati dell'Acro-study Global (1) evidenziano variazioni di volume in 70/411 casi: i dati sulla crescita concordavano con lo studio tedesco, mentre in 31 vi era diminuzione (18 con pregressa radioterapia e 8 in terapia combinata con SA). L'analisi multivariata evidenziava l'età giovanile e gli alti livelli di GH come fattori di rischio per la crescita. Ovviamente questo tipo di monitoraggio permette di depistare i falsi positivi, ma non dice niente sui falsi negativi. Dal punto di vista pratico sarà indicato il monitoraggio RM in tutti i pazienti trattati con Peg, con particolare attenzione a quelli che avevano avuto una riduzione del volume tumorale durante terapia con SA se questa è stata sospesa.

Sono stati riportati 2 casi di **gravidanza**, in uno dei quali la terapia con Peg non è stata sospesa (7), entrambi senza problemi per madre, feto e neonato.

Infine, uno studio olandese (8) ha evidenziato che l'aggiunta di Peg ad una terapia in corso con SA a lungo termine, già efficace nel normalizzare IGF-I, era in grado di migliorare significativamente la qualità della vita, pur senza dare ulteriori variazioni dei livelli ormonali.

Bibliografia essenziale

1. Trainer P. ACROSTUDY: the first 5 years. Eur J Endocrinol 2009, 161: S19-24.
2. Marazuela M, et al. Ann Int Med 2007, 147: 741.
3. Bonert V, et al. Lipodystrophy in Patients with Acromegaly Receiving Pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 3515-8.
4. Plockinger U & Reuter T. Pegvisomant increases intra-abdominal fat in patients with acromegaly: a pilot study. Eur J Endocrinol 2008, 158: 467-71.
5. Marazuela M, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. Eur J Endocrinol 2009, 160: 535-42.
6. Buchfelder M, et al. The German ACROSTUDY: past and present. Eur J Endocrinol 2009, 161: S3-10.
7. Riddle Brian S, et al. Treatment of Acromegaly with Pegvisomant during Pregnancy: Maternal and Fetal Effects. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 3374-7.
8. Neggers et al. Quality of Life in Acromegalic Patients during Long-Term Somatostatin Analog Treatment with and without Pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 3853-9.

Aula Gialla 1

FOCUS – Iposodiemia

Challenging Clinical Cases

Giorgio Borretta e Micaela Pellegrino

SC di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S. Croce e Carle di Cuneo

L'iposodiemia (livelli circolanti di Na <135 mmol/l) è un disordine elettrolitico molto frequente e clinicamente rilevante.

Il 20% dei pazienti ricoverati in urgenza presentano iposodiemia che risulta <130 mmol/l in circa il 25% dei casi. Il difetto è più frequente in condizioni di interesse neurochirurgico: il 20% dei pazienti affetti da emorragia subaracnoidea e il 5% di quelli con tumori intracranici hanno infatti concentrazioni plasmatiche di Na <130 mmol/l (1,2). Poiché tuttavia molti pazienti con iposodiemia cronica rimangono a lungo pauci-asintomatici, è molto probabile che questa condizione sia in realtà sottodiagnosticata e sottotrattata.

L'impatto clinico dell'iponatriemia è peraltro rilevante. L'iposodiemia è infatti associata a maggiore morbilità, mortalità e a tempi di degenza più lunghi. Nell'anziano l'ipodosie-

mia anche lieve aumenta il rischio di fratture e di ospedalizzazione. Quando i livelli di Na scendono <125 mmol/l la mortalità dei pazienti ricoverati incrementa di 3 volte rispetto ai normosodiemici e addirittura incrementa di 60 volte quando la sodiemia è <120 mmol/l (3,4,5).

Le manifestazioni cliniche sono prevalentemente neurologiche (tab.1) e la loro severità correla con la gravità dell'iposodiemia. Anche la rapidità di insorgenza dell'iposodiemia influenza il quadro clinico: i sintomi infatti si manifestano anticipatamente nell'iposodiemia acuta, mentre possono apparire lievi o assenti nelle forme croniche, anche quando l'iposodiemia è di grado severo.

Infine, eventuali comorbidità, quali, in particolare, stato febbrile, ipossia e ipercapnia, amplificano l'espressione clinica della disionemia.

TABELLA 1. SINTOMI DI IPOSONIEMIA

LIVELLI PLASMATICI DI NA (mM/L)	SINTOMI	MORTALITÀ (%)
>125	Nessuno; talvolta cefalea, nausea, deficit cognitivo	Non nota
120-125	Cefalea, nausea, confusione, anoressia, crampi addominali	23
115-120	Agitazione, sonnolenza, stupor	30
<115	Crisi comiziali, coma	40

La conseguenza più temibile dell'iposodiemia è l'edema cerebrale, che può provocare aumento della pressione intracranica, erniazione cerebrale, ipossia e infine condurre a morte (6). Nell'iponatriemia cronica il rischio di edema cerebrale è minore, grazie all'intervento di meccanismi di adattamento che riducono l'osmolalità cerebrale e mantengono l'equilibrio tra quest'ultima e l'osmolalità plasmatica (7,8).

Numerose condizioni morbose possono

causare, con differenti meccanismi patogenetici, uno stato di iposodiemia. Pertanto, le modalità di trattamento variano in funzione dell'eziopatogenesi dell'iponatriemia (tab.2) (9). Ad esempio, nelle forme secondarie a ipotiroidismo e iposurrenalismo, la terapia sostitutiva ormonale è risolutiva; oppure la sospensione del trattamento è efficace nelle forme iatrogene (infusione di soluzioni ipotoniche; terapia diuretica; clorpropamide ecc.).

TABELLA 2. CAUSE DI IPOSODIEMIA

	Sodiuria <20 mmol/l	Sodiuria >40 mmol/l	Terapia
Iповolemica	Perdite gastrointestinali, mucose; pancreatite	Diuretici Morbo di Addison Nefropatie "salt-wasting"	Salina isotonica ev Terapia causale
Euvolemica	Ipotiroidismo	SIADH Deficit di ACTH	Restrizione apporto idrico Salina ipertonica Demeclociclina* Diuretico dell'ansa
Iповolemica	Cirrosi Scompenso cardiaco Sindrome nefrosica Polidipsia primaria	Scompenso cardiaco in trattamento diuretico	Diuretici Salina ipertonica Terapia causale

È inoltre di particolare importanza definire lo stato volemico, distinguendo tra forme ipo, eu e ipervolemiche, in cui, rispettivamente, il volume dei liquidi extracellulari è diminuito, normale o aumentato. Nelle **forme ipovolemiche** è fondamentale correggere il bilancio idrico mediante infusione di soluzione salina isotonica.

Nelle **forme eu e ipervolemiche**, severe e sintomatiche, è invece raccomandata la somministrazione di soluzione salina ipertonica (3.0%), sino alla risoluzione dei sintomi o incremento della sodiemia >120 mmol/l. L'aggiunta di diuretici dell'ansa, stimolando l'escrezione di acqua libera, può contribuire al recupero della sodiemia. La correzione dell'iposodiemia deve però essere graduale (<8 mmol/l/24 ore) per evitare la mielinolisi osmotica, potenzialmente letale.

La restrizione dell'apporto idrico (800-1500 ml/die) è invece il trattamento di scelta delle forme eu e ipervolemiche pauci-asintomatiche; qualora tale provvedimento non sia praticabile

o risolutivo, può risultare utile l'associazione di diuretico dell'ansa e/o demeclociclina (non in commercio in Italia*).

Tuttavia il trattamento convenzionale delle forme eu e ipervolemiche è problematico e non sempre i risultati sono soddisfacenti. Le maggiori criticità sono rappresentate dalla difficoltà di calibrare l'apporto infusionale di sodio, dalla ridotta compliance dei pazienti alla restrizione idrica, dalla relativa efficacia e potenziale tossicità dei trattamenti farmacologici convenzionali.

La disponibilità nel prossimo futuro di nuovi farmaci con azione vasopressina-antagonista (vaptani) consentirà un approccio terapeutico più specifico e verosimilmente più rapido ed efficace di queste varianti fisiopatologiche di iposodiemia (10).

Bibliografia essenziale

1. Sherlock M, et al. The incidence and pa-

- thophysiology of hyponatremia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 2006, 64: 250-4.
2. Sherlock M. The incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009, 85: 171-5.
 3. Gill G, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 246-9.
 4. Anderson RJ, et al. Hyponatraemia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985, 102: 164-8.
 5. Asadollahi K, et al. Laboratory risk factors for hospital mortality in acutely admitted patients. *QJM* 2007, 100: 501-7.
 6. Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatraemia: implications for symptomatology, diagnosis and therapy. *Semin Nephrol* 1998, 18: 3-19.
 7. Rojiani AM, et al. Electrolyte-induced demyelination in rats. Role of the blood-brain barrier and oedema. *Acta Neuropathol* 1994, 88: 287-92.
 8. Sterns RH, et al. Organic osmolytes in acute hyponatraemia. *Am J Physiol* 1993, 264: F8333-6.
 9. Verbalis JG, et al. Hyponatraemia treatment guidelines. *Am J Med* 2007, 120 Suppl 1: S1-21.
 10. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006, 69: 2124-30.
 11. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000, 342: 1581-9.

Nuove prospettive terapeutiche

Alessandro Peri

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Centro di Ricerca, Trasferimento ed Alta Formazione per lo Studio delle Malattie Croniche, Infiammatorie, Degenerative e Neoplastiche per lo Sviluppo di Nuove Terapie (DENOThe), Università degli Studi di Firenze

La ricerca di farmaci capaci di antagonizzare il recettore V2 dell'ADH ha rappresentato per anni un obiettivo problematico. Infatti, antagonisti peptidici hanno dato risultati deludenti nell'uomo, soprattutto a causa della presenza di attività mista di tipo agonista. Antagonisti non-peptidici del recettore V2 si sono invece rivelati promettenti nel trattamento delle iposodemie ipervolemiche e normovolemiche. Questa nuova classe di molecole, denominate nel loro insieme *vaptani*, si differenzia dai diuretici classicamente utilizzati per l'interessante e specifica capacità di determinare esclusiva escrezione di acqua (azione acquaretica) (1).

Il primo vaptano sottoposto a valutazione clinica è stato il mozavaptan (o OPC 31260); la sua potenza limitata ne ha però frenato l'interesse. Altri membri di questa nuova classe di molecole sono ad es. il tolvaptan, il lixivaptan e il conivaptan, che si distinguono tra loro per la

diversa affinità e selettività di legame al recettore V2 (2). La doppia attività sul recettore V1a e V2 del conivaptan (o YM 087) è stata ritenuta di particolare interesse per i pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio. Infatti, questi pazienti possono trarre beneficio dall'aumentata gittata cardiaca, dalle ridotte resistenze periferiche e dalla ridotta pressione arteriosa dovuti all'antagonismo sul recettore V1a, nonché dalla riduzione dei liquidi corporei totali e del precario cardiaco e dalle aumentate concentrazioni di sodio indotte dall'antagonismo sul recettore V2 (2). In diversi *trial* il conivaptan si è dimostrato efficace nel normalizzare i livelli di sodiemia con un soddisfacente profilo di sicurezza. In pazienti con insufficienza cardiaca classe NYHA III-IV una singola somministrazione e.v. di conivaptan ha efficacemente migliorato i parametri emodinamici ed incrementato la diuresi (2). Per questi motivi il conivaptan è stato approvato dalla Food

and Drug Administration già nel dicembre 2005, per uso a breve termine e.v. per la correzione delle iposodiemie normo/ipervolemiche, mentre è stata abbandonata l'ipotesi di un utilizzo clinico per tempi prolungati della preparazione orale, a causa delle perplessità legate alle possibili interazioni con altri farmaci (3). Infatti, il conivaptan è un potente inibitore di CYP3A4, responsabile del metabolismo di numerosi farmaci, tra cui statine, chetoconazolo e claritromicina. Anche il lixivaptan (o VPA 985) si è mostrato efficace nell'incrementare la sodiemia e la diuresi in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica e SIADH, con un profilo di tollerabilità soddisfacente ed eventi avversi analoghi al placebo (3). L'efficacia del tolvaptan (o OPC 41061) in pazienti con iposodiemia ipervolemica o normovolemica è stata valutata in due *trial* multicentrici di fase 3, randomizzati, condotti in doppio cieco *vs.* placebo (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyposodiemia 1 and 2, SALT 1-2) (4). Un totale di 448 pazienti con sodiemia compresa tra 120 e 134 mmol/l è stato trattato con tolvaptan (T, n=225) o con placebo (P, n=223) per via orale alla dose di 15-60 mg/die per 30 giorni. Le concentrazioni plasmatiche di sodio sono aumentate in modo significativamente maggiore nel gruppo T rispetto al gruppo P già dopo 4 giorni dall'inizio del trattamento e la differenza si è mantenuta fino alla fine del periodo di osservazione. I pazienti hanno mostrato un miglioramento delle loro condizioni generali. Il tolvaptan è stato generalmente ben tollerato con effetti collaterali, peraltro previsti considerato il meccanismo d'azione della molecola, che consistevano principalmente in aumentata diuresi, aumento della sete e secchezza della mucosa orale. Solo in 4 casi si è verificato un incremento eccessivo della sodiemia nelle prime 24 ore di trattamento (>0.5 mmol/l/h), mentre in altrettanti casi sono stati raggiunti valori di sodiemia superiori a quanto stabilito (≤ 146 mmol/l). Eventi avversi severi si sono verificati in 11 pazienti del gruppo T ed in 15 del gruppo P. Infine, il numero di decessi, verificatisi in pazienti già gravemente compromessi, è stato sovrapponibile nei due gruppi (n=14 in T, n=13 in P). Un ulteriore *trial* (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart

Failure: Outcome Study with Tolvaptan, EVEREST) ha valutato l'efficacia ed il profilo di sicurezza a lungo termine del tolvaptan in pazienti ospedalizzati, affetti da scompenso cardiaco classe NYHA III-IV. 4133 pazienti sono stati selezionati e trattati con tolvaptan (n=2072) 30 mg/die per via orale per almeno 60 giorni (tempo medio di trattamento 8 mesi) o con placebo (n=2061) (5). Gli *end points* primari erano rappresentati dall'effetto su mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco (*follow-up* medio 10 mesi). Rispetto al placebo, il trattamento con tolvaptan non ha ridotto la mortalità dei pazienti, né le giornate di degenza in ospedale. Tuttavia, anche in questo *trial* è stata confermata l'efficacia del tolvaptan nell'incrementare la sodiemia e nel ridurre dispnea, edema e peso corporeo. Inoltre, il tolvaptan si è confermato un farmaco con un profilo di sicurezza pienamente soddisfacente. Recentemente, la Commissione Europea ha approvato il tolvaptan in somministrazione orale monogiornaliera per il trattamento dell'iposodiemia nella SIADH. La possibilità di utilizzare vaptani nella pratica clinica per il trattamento delle iposodiemie normo/ipervolemiche colmerà verosimilmente una lacuna finora presente, soprattutto nei casi di forme croniche lievi-moderate, considerato che: i) questa classe di farmaci ha dimostrato nei *trial* clinici di soddisfare uno dei requisiti essenziali nel trattamento di queste condizioni cliniche, e cioè la correzione graduale e progressiva; ii) il profilo di sicurezza si è rivelato buono. Dal punto di vista dei pazienti, l'uso di questi farmaci potrà evitare l'adesione a norme di restrizione idrica, non sempre facilmente gestibili soprattutto per tempi prolungati.

Bibliografia essenziale

1. Thibonnier M. *Curr Opin Pharmacol* 2004, 3: 683-7.
2. Goldsmith SR. *Am J Cardiol* 2005, 95 suppl: 14B-23.
3. Chen S, Jalandhara N, Battle D. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007, 3: 82-95.
4. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, et al. *N Eng J Med* 2006, 355: 2099-112.
5. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett Jr JC, et al. *JAMA* 2007, 297: 1319-31.

Simposi

15.30 - 17.00

Aula Rossa

*Sindrome di Klinefelter**(con Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità)***Presentazione clinica****Vito A Giagulli***Dipartimento di Medicina Interna, U.O. Malattie Metaboliche ed Endocrinologia, P.P.OO. Conversano-Monopoli ASL Bari, Conversano (BA)*

Fisiopatologia. La Sindrome di Klinefelter (SK) è la più comune forma di ipogonadismo maschile, avendo una prevalenza di 1: 660 nella popolazione generale (0.2%) e di circa 2-3% nella popolazione di maschi infertili. Essa è dovuta ad aneuploidia dei cromosomi sessuali, cioè un cromosoma X addizionale e nella gran parte dei casi (>80%) la sindrome è caratterizzata dal cariotipo 47XXY (forma classica), mentre le forme legate ai mosaicismi (46XY/47XXY) o aneuploidie dei cromosomi sessuali di maggior gravità (48XXXXY, 48XXYY, 49XXXXXY) o anomalie strutturali del cromosoma X sono inferiori al 20%. Descritta da Klinefelter oltre 50 anni fa, essa è caratterizzata da: ipogonadismo, testicoli piccoli e duri, ginecomastia con elevati livelli circolanti di FSH. Tuttavia, accanto alla forma classica, vi sono forme che presentano scarsissimi segni e sintomi di ipogonadismo, avendo come disturbo la sola infertilità. A causa di questa estrema variabilità clinica, la SK è sottodiagnosticata e questo giustifica perché è identificato solo il 25% dei casi attesi e di questi solo una piccola parte è diagnosticata prima della pubertà. Procrastinando la diagnosi sino all'età adulta, è evidente che anche l'intervento terapeutico è ritardato e perciò fallimentare, sia per quei casi che, conservando alcune sedi di normale spermatogenesi la perdono progressivamente con l'età, sia per i casi di grave deficit

di testosterone (T), che sviluppano disturbi secondari come l'osteoporosi. Pertanto, se per l'infertilità (ialinosi testicolare) le cause non sono ancora note, per gli altri sintomi (eunucoidismo, micropene, ginecomastia, funzioni psicosessuali e disturbi del linguaggio) o altre malattie associate (soprattutto quelle metaboliche), il deficit di T (insufficienza della cellula di Leydig e/o sua alterata sensibilità tissutale) può essere ritenuto il fattore determinante.

I pazienti con SK hanno un'elevata morbilità e mortalità rispetto alla popolazione generale, in quanto presentano un elevato rischio sia di sviluppare malattie metaboliche con le loro complicanze cardiovascolari, che di sviluppare cancro alla mammella, tumori a cellule germinali non seminomatosi del mediastino e linfomi non-Hodgkin o avere importanti fratture a seguito di osteoporosi. Il cromosoma X soprannumerario sembra giocare un ruolo importante per questi due eventi: sia per il rischio della genesi delle neoplasie (l'aneuploidia), sia per le manifestazioni legate all'azione del T. Infatti, il cromosoma X possiede il gene del recettore androgenico e a livello del primo esone il numero delle triplette CAG è essenziale per l'effetto del T. Nella SK, a seguito dell'attivazione di uno dei cromosomi X (non-random X inactivation), di solito è attivo il cromosoma X che codifica per un numero maggiore di triplette

CAG. Recentemente, diversi lavori hanno sottolineato nella SK l'esistenza della correlazione tra la lunghezza delle triplette CAG e diversi parametri di androgenizzazione o psicoattitudinali: la lunghezza delle triplette risulta essere correlata con l'altezza, con le dimensioni del testicolo, la presenza della ginecomastia, la lunghezza dell'asta e l'osteoporosi.

Manifestazioni cliniche

Malformazioni congenite: contrariamente ad altre sindromi da aneuploidia (S. di Turner o S. di Down), i soggetti con SK non presentano aspetti clinici caratteristici. Tuttavia, in circa un terzo dei pazienti si possono riscontrare criptorchidismo, palatoschisi, ernia inguinale, prolasso della mitrale e sinostosi radio-ulnare.

Disturbi dei genitali e dei caratteri sessuali secondari: i maggiori disturbi riscontrati sono testicoli piccoli e duri, iposviluppo dell'asta, scarso sviluppo del sistema pilifero (assenza della disposizione a triangolo con punta in alto dei peli del pube, tipica del maschio adulto) e scarsa barba, habitus variabilmente tendente a quello eunucoide (fianchi più larghi delle spalle e segmento inferiore del corpo più lungo di quello superiore) e, infine, ginecomastia vera bilaterale.

Disturbi cognitivi e psichiatrici: contrariamente alle prime osservazioni degli anni '60, che segnalavano una diffusa presenza di soggetti con SK in prigioni o in manicomi, ultimi studi osservazionali riportano che il soggetto con SK ha intelligenza molto vicina al normale, pur presentando ridotte capacità verbali e ritardo di sviluppo del linguaggio, problemi educazionali o sociali e, raramente, sintomi o tratti associati alla schizofrenia.

Fenotipo. I sintomi e i segni della SK si ca-

ratterizzano variabilmente a seconda del genotipo o dell'età del paziente osservato. Le forme con mosaicismi (rispetto alla forma classica) presentano clinicamente segni meno evidenti di ipoandrogenizzazione, ma soprattutto possono avere testicoli con dimensioni normali che conservano variabilmente la spermatogenesi. Invece, le forme multi X e/o Y (molto più rare rispetto ai mosaicismi) si caratterizzano per l'aumentata incidenza di sinostosi radio-ulnare e criptorchidismo. La forma classica della SK (46XY) va differenziata dalla sindrome del sesso invertito (maschio 46XX), che presenta incidenza nettamente inferiore (1:9000 casi) con statura inferiore ai soggetti con SK. Infine, le anomalie associate alla SK si differenziano nettamente se la patologia viene diagnosticata in età pediatrica o in età adulta:

nel bambino, la SK è caratterizzata da disturbi dell'apprendimento, disturbi del linguaggio, altezza elevata, disturbi psichiatrici, ginecomastia, pene piccolo e, infine, elevata incidenza di tumori a cellule germinali del mediastino rispetto alla popolazione normale (> 500 volte);

nell'adulto prevalgono i segni classici dell'ipogonadismo, quali infertilità, azoospermia, riduzione della barba e dei peli al pube, con gravi disturbi metabolici (obesità addominale, sindrome metabolica, diabete mellito tipo 2), osteoporosi, prolasso mitralico e, infine, aumentato rischio di cancro alla mammella (>50 volte).

Bibliografia essenziale

1. Handelsman DJ & Liu PY. Klinefelter's Syndrome. A microcosm of male reproductive health. JCEM 2006, 91: 1220.
2. Bojesen A & Gravholt C. Klinefelter Syndrome in clinical practice. Nat Clin Pract Endocrinol 2006, 4:192.

Diagnostica

Antonio F. Radicioni

Centro Malattie Rare di Interesse Endocrino-Andrologico, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università di Roma Sapienza

La Sindrome di Klinefelter (SK) è classicamente inquadrata come una forma di Ipogonadismo Ipergonadotropo fin dalla sua prima descrizione nel 1942. Ancora oggi il dato principale nell'iter diagnostico resta il livello elevato delle gonadotropine (FSH ed LH) e l'aneuploidia cromosomica (47,XXY). Peraltro, una visione più moderna ed approfondita in tema di diagnosi, permette di enucleare due aspetti principali fra loro correlati: una forte sottostima della prevalenza dovuta ad una mancata diagnosi ed una notevole variabilità del fenotipo e delle patologie correlate.

Per quanto concerne il primo punto, possiamo citare i dati di Abramsky¹, che dimostrano che la maggior parte dei pazienti con SK (64%) non viene mai diagnosticata, il 10% viene identificato in fase prenatale e solo il 26% viene correttamente inquadrato in epoca peri-puberale o adulta. Più recentemente, questi dati hanno trovato puntuale conferma in un lavoro molto vasto sul Registro Nazionale Danese, che ha dimostrato che la SK risulta ampiamente sottodiagnosticata con aspettativa di diagnosi prima della pubertà del 10%².

Il secondo punto, riguardante la variabilità fenotipica del soggetto con SK, è decisamente più articolato ed interessante per le implicazioni di carattere fisio-patologico. Questo aspetto, ancora oggetto di discussione, è condizionato verosimilmente da molteplici determinanti: inattivazione del cromosoma X soprannumerario, polimorfismo del recettore degli androgeni (AR), polimorfo quadro endocrino.

Esistono in letteratura numerosi lavori, anche datati, concernenti il profilo ormonale di questi pazienti. I livelli di T nel liquido amniotico di feti con diagnosi prenatale di SK, tra la 16^a e la 20^a settimana di gestazione, non mostrano differenze con i controlli con cariotipo XY. I dati della letteratura, riguardanti il periodo ne-

onatale mostrano valori degli ormoni sessuali estremamente variabili, con concentrazioni di FSH, LH, T, Inibina B (InhB) ed ormone anti-mülleriano (AMH) normali nella maggior parte dei casi, ma anche ridotte e, del tutto recentemente, aumentate^{3,4}. I principali studi in epoca pre-puberale evidenziano, nei ragazzi con SK, normali livelli degli ormoni sessuali. Durante la pubertà, dopo un fisiologico incremento iniziale, le concentrazioni di T tendono a stabilizzarsi nel range medio-basso e tali si mantengono per la durata di tutto il processo maturativo. Il dato laboratoristico trova conferma sul piano clinico: questi ragazzi, contrariamente ad altre forme di ipogonadismo, nella maggior parte dei casi mostrano un regolare esordio della pubertà ed una normale progressione maturativa, con adeguato, anche se variabile, sviluppo dei caratteri sessuali secondari. I livelli sierici di estradiolo (E₂) appaiono mediamente elevati già all'esordio della pubertà, indipendentemente dalla presenza di ginecomastia. Durante tutto il periodo puberale, permane la tendenza ad un elevato rapporto E₂/T. Dalla fase medio-puberale in poi, cioè dall'età di circa tredici anni, i soggetti con SK mostrano un progressivo aumento della concentrazione di FSH ed LH e parallela significativa riduzione della sintesi di T, InhB. Frequentemente, i soggetti adulti con SK presentano concentrazioni sieriche di T inferiori ai valori normali, anche se, talora, possono risultare nel *range* di normalità. I valori delle gonadotropine risultano costantemente elevati. I livelli di E₂ e SHBG risultano lievemente più elevati rispetto ai soggetti normali. L'InhB risulta indosabile nella quasi totalità dei pazienti adulti affetti da SK⁵.

Per quanto abbiamo detto, il sospetto diagnostico sul piano clinico può essere molto difficile, almeno in alcune età della vita, in particolare l'epoca neonatale e l'infanzia. In

questa fase dovrebbe essere posta attenzione ad eventuali difficoltà di apprendimento e dislessia. Diversa è la situazione in pubertà, ove segni clinici come la ginecomastia, l'obesità, il ritardo puberale dovrebbero indurre ad un attento esame clinico, che permette di evidenziare una volumetria testicolare nettamente ridotta, con consistenza mediamente aumentata. Per l'età adulta possono valere le stesse considerazioni appena fatte per la pubertà. Anche condizioni di disfunzione erettile dovrebbero indurre ad un approfondimento diagnostico clinico-laboratoristico. Inoltre, stupisce come possano sfuggire ad una corretta diagnosi i pazienti infertili e/o azoospermici. Una volta posto il dubbio diagnostico, il conseguente iter risulta relativamente semplice ed in grado di permettere una corretta diagnosi. Questo prevede un dosaggio ormonale di FSH, LH e T e successivamente l'esecuzione del cariotipo che consente di avere una diagnosi definitiva.

Una volta accertata la SK, dovrà essere impostata la diagnostica concernente le eventuali patologie correlate alla sindrome: in particolare, la sindrome metabolica, la ginecomastia, il quadro ematico ed autoimmunitario, l'osteoporosi, la prevenzione della patologia neoplastica.

Terapia

Marco Cappa

Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù, IRRCSS - Università di Tor Vergata, Roma

La sindrome di Klinefelter (KS) descritta per la prima volta nel 1942, ha una frequenza di 150 per 100.000 maschi (1:667 maschi), è quindi la forma più frequente di ipogonadismo maschile. Il corredo cromosomico è nel 90% dei casi 47XXY, ma può essere riscontrata una serie di combinazioni, sia come mosaicismo che con quadri più complessi. La causa genetica è dovuta ad una non disgiunzione meiotica, che può essere di origine paterna o di origine materna. Molti pazienti con KS non vengono diagnosticati, e approssimativamente circa il

In conclusione, riteniamo che questi pazienti debbono essere seguiti in follow-up in Centri per le Malattie Rare che possano garantire una rete assistenziale specificatamente dedicata e che preveda diverse professionalità.

Bibliografia essenziale

1. Abramsky L, et al. 47,XXY (Klinefelter Syndrome) and 47, XYY: Estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diag* 1997, 17: 363-8.
2. Bojesen A, et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 622-6.
3. Lahlou, et al. Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1864-8.
4. Aknsglaede L, et al. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 345-50.
5. Lanfranco F, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004, 364: 273-83.

10% vengono diagnosticati in epoca prenatale (amniocentesi), circa il 10% in età pediatrica-adolescenziale e il 20% in età adulta, quindi due terzi sfuggono alla diagnosi.

I pazienti si presentano alla soglia della pubertà con genitali prepuberali, testicoli di volume vicino ai 4 ml secondo Prader, che non progrediscono in corso di sviluppo puberale. In rari casi la pubertà sembra progredire normalmente e i testicoli raggiungono dimensioni ai limiti della norma (12 ml) e determinano un difficile riconoscimento del quadro clinico fino all'età adulta.

Problemi quali disturbi del linguaggio e ritardo cognitivo non sono così frequenti come descritto nelle segnalazioni originali, ma sono lievemente superiori rispetto alla popolazione generale. Il quadro clinico con ritardo mentale, sinostosi radio ulnare, segni dismorfici è meno frequente di quello che in precedenza si poteva supporre.

La terapia deve tenere in considerazione alcuni punti fondamentali.

- Dovrebbe essere effettuata considerando tutte le problematiche del paziente affetto da KS. L'equipe (logopedista, psicologo, endocrinologo, pediatra, urologo e andrologo) deve essere in grado di sostenere le problematiche che un paziente con KS può manifestare.
- Dovrebbe tenere in considerazione la differenza esistente fra i pazienti diagnosticati in età prepuberale e quelli in età post-puberale.

Nel bambino diagnosticato in età prepuberale, l'approccio terapeutico deve considerare l'intervento combinato con lo psicologo, che dovrà preparare i genitori all'accettazione della diagnosi e successivamente alla comunicazione della diagnosi al piccolo paziente. Un follow-up clinico e laboratoristico deve iniziare prima dell'inizio della pubertà, monitorando accrescimento (annualmente), maturazione ossea (all'inizio della pubertà), mineralometria ossea (1 volta in fase peri-puberale ed eventualmente al termine della pubertà). La terapia con androgeni deve essere iniziata monitorando i livelli di testosterone, FSH ed LH plasmatici: quando l'LH aumenta più di 2.5 SD sopra i valori medi per l'età o/e il testosterone è al di sotto del range di normalità per l'età, è indicato iniziare la terapia con androgeni. Alcuni autori invece preferiscono consigliare la terapia con androgeni all'insorgere dei primi sintomi, quali debolezza muscolare o altri sintomi descritti dai pazienti.

Da recenti report si è potuto constatare che l'inizio della terapia con androgeni avviene generalmente fra i 13.5-14.5 anni, cioè quando è possibile notare la mancata progressione della pubertà.

La terapia comunemente utilizzata è il testosterone enantato, alla dose di 50 mg im ogni 4 settimane per tre mesi, con incremento a 100 mg im ogni 3 settimane per altri 6 mesi e successivamente incrementando di 25-50 mg ogni 6 mesi, arrivando alle dosi dell'adulto di 250 mg ogni 2-3 settimane. Le nuove formulazioni quali il testosterone undecanoato long-acting (1 g ogni 10-14 settimane) cominciano solo ora ad avere una applicazione negli adolescenti affetti da KS, e non ci sono ancora risultati a lungo termine. Gli altri prodotti, quali compresse, gel, patch transdermici e adesivi buccali, danno sicuramente una maggiore stabilità ematica dei livelli di testosterone, ma non sono ancora ben accettati dagli adolescenti, che in genere preferiscono la somministrazione bisettimanale o ancora meglio trimestrale, e non avere il problema della somministrazione quotidiana. Nella tabella sono indicati i prodotti attualmente disponibili per il trattamento con androgeni dei pazienti affetti da KS.

Nel paziente con KS diagnosticato in età adulta la terapia dovrebbe essere iniziata appena effettuata la diagnosi.

Non sono ancora disponibili dati sulla mineralizzazione ossea in pazienti con KS in fase adolescenziale e dopo trattamento con androgeni, anche se i pazienti con KS partono da valori medi di BMD inferiori rispetto ai coetanei non ipogonadici.

Per il follow-up, sia dell'adolescente che del paziente adulto, risulta importante riuscire a normalizzare sia i livelli di testosterone plasmatici, che quelli di LH, che dovrebbero essere riportati ai limiti della norma, in un paziente ben controllato.

La risposta alla terapia in genere è soddisfacente, ma deve essere adattata ed adeguata singolarmente ad ogni paziente. La spiegazione delle differenze che si evidenziano nei vari pazienti potrebbe essere legata alla differenza esistente nel recettore degli androgeni (AR) posizionato sul cromosoma X. Il recettore per gli androgeni contiene il CAG (trinucleotide altamente polimorfico) in ripetizione sull'esone 1. La lunghezza delle ripetizioni di CAG è inversamente correlata con la risposta funzionale del

recettore per gli androgeni. Pertanto, nel paziente con KS, dove esiste il fenomeno chiamato inattivazione nonrandom del cromosoma X, la risposta clinica ed il fenotipo sembrano essere

associati alla presenza di differente lunghezza di ripetizioni del CAG. Questo spiega in parte sia la differenza clinica fra pazienti che la differente risposta alla terapia con androgeni.

TABELLA. PREPARAZIONI DI TESTOSTERONE SUGGERITE NELLA TERAPIA DELLA SINDROME DI KLINEFELTER

Sostanza	Formato	Somministrazione	Dose suggerita
Testosterone undecanoato	Capsule	orale	120-160 mg/die
Testosterone undecanoato	Iniezioni	intramuscolare	1 g ogni 10-14 settimane
Testosterone enantato	Iniezioni	intramuscolare	250 mg ogni 2-3 settimane
Testosterone	Gel	cute	50 mg /die
Testosterone	Cerotti	cute	2.5-7.5 mg/die
Testosterone	Cerotti	Cute/scroto	4-6 mg/die
Testosterone	Adesivo buccale	bocca	60 mg/die

Bibliografia essenziale

1. Bojesen A, Gravholy CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Endocrinol* 2007, 4: 192-204.
2. Fintini D, Grossi A, Brufani C, et al. Bone mineral density and body composition in male children with hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2009 in press.
3. Girardin CM, Lemyre E, Alos N, et al. Comparison of adolescent with Klinefelter syndrome according to circumstances of diagnosis: Amniocentesis versus clinical signs. *Horm Res* 2009, 72: 98-105.
4. Handelsman DJ. Update in Andrology. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4505-11.
5. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004, 364: 273-83.

Fertilità

Vincenzo Rochira

Cattedra e Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Endocrinologia e Metabolismo, Geriatria, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Introduction. Klinefelter Syndrome (KS) is the most frequent sex chromosome abnormality (1, 2), its prevalence being of about 1:500/1:600 male newborns (2-7).

The clinical features of men with a 47,XXY karyotype differs according to the patient's age and it becomes generally manifest during adulthood. The clinical phenotype was just well substantiated since the first description as char-

acterized by gynecomastia, small and firm testes, hypogonadism, azoospermia, and increased serum FSH (1).

The major symptom that usually induces the adult patient to seek medical consultation is infertility (2-6). Most patients with KS, in fact, are infertile because of azoospermia. Testicular histopathology displays various patterns ranging from the classical and most severe (germ

cell aplasia, total tubular atrophy or hyalinizing fibrosis and relative hyperplasia of Leydig cells) to a less severe pattern in which foci of spermatogenesis up to the stage of mature testicular sperm can be detected (8).

Less severe or mild forms have been also documented and most of them remain often undiagnosed, due to their paucisymptomatic manifestation (2-4). The degree of virilization varies widely, but it shows a tendency to worsen progressively with advancing age when generally a condition of overt hypogonadism (decreased libido, erectile dysfunction) is reached. A hypergonadotropic hypogonadism usually develops after puberty with increased LH and FSH (2, 6, 9). The 65-85% of patient develop an overt hypogonadism ($T < 12$ nmol/L) before the fourth decade of life. Inhibin B is often undetectable and serum INSL3 is lower than in normal men (6).

Diagnosis The diagnosis is frequently overlooked until adulthood and, as a consequence, the disease is under-managed (2). The diagnosis of KS is simple since it requires the demonstration of the 47,XXY karyotype or one of its variants by performing a standard karyotype on lymphocytes from peripheral blood.

Clinical Management

Hypogonadism. Androgen replacement treatment should be started when androgen deficiency becomes evident and it should be continued lifelong (2-5). Testosterone substitution is effective in improving sexual behavior and mood, in increasing bone mineral density and in restoring normal secondary sexual

characteristics (e.g. facial and pubic hair) (2-5). Conversely, gynecomastia and infertility do not benefit from testosterone treatment.

Infertility. Infertility may be managed both by cryopreservation of sperm when rare spermatozoa are found in the ejaculate or by testicular sperm extraction (TESE) combined with intracytoplasmic injection when spermatozoa in the ejaculate are absent. In a majority of men with KS the research of sperm in testicular microdissection is successful and about a half of couples may be able to reach pregnancy (11). In different settings, however, the live birth rates range from 20% to 46% once sperm retrieval is successful (2). A genetic counseling is mandatory prior to perform assisted reproductive techniques for the treatment of infertility in men with KS since the risk for producing a sex chromosomal abnormality in the offspring (2, 12).

As germ cells are generally still present from the beginning of puberty to midpuberty in boys with KS, and are progressively lost during late puberty (3, 10), several authors focused on the need for a precocious diagnosis and the importance of sperm recovery during adolescence, followed by cryopreservation (3). The latter clinical advice is not based on extensive clinical experience and the strength of evidence remains poor. One major limitation may be the quality of cryopreserved sperm after a very long period of freezing storage. In addition several ethical and practice problems are present when asking sperm collection to adolescents, especially when they are still unaware of the diagnosis.

Sessualità

Alberto Ferlin

Università di Padova, Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Sezione di Patologia Clinica & Centro di Crioconservazione dei Gameti Maschili, Padova

La maggioranza dei soggetti con sindrome di Klinefelter in età adulta consulta il medico per problematiche collegate all'infertilità e/o

disturbi della sessualità (Paduch *et al*, 2008). Tuttavia, nonostante gli aspetti legati all'ipogonadismo e all'infertilità siano stati studiati in

numerosi lavori, anche in considerazione delle nuove tecniche di riproduzione assistita, le problematiche relative ai disturbi della sessualità nella sindrome di Klinefelter sono state fino ad oggi scarso oggetto di interesse scientifico.

È stato riportato che la sindrome di Klinefelter si associa alla presenza di desiderio sessuale ipoattivo e di disfunzione erettile, sebbene solo uno studio (su 40 soggetti con sindrome di Klinefelter) ne abbia indagato le caratteristiche (Yoshida *et al.*, 1997). In questo studio, è stata osservata un'alta percentuale di disfunzioni sessuali nei soggetti con sindrome di Klinefelter (70%), rappresentate soprattutto da eiaculazione precoce, ma anche riduzione del desiderio sessuale e dell'orgasmo. Tuttavia, non è stata analizzata la possibile patogenesi di tali disturbi (vascolare, intrapsichica-relazionale, endocrina). Più recentemente, uno studio condotto su 23 soggetti con sindrome di Klinefelter giunti all'osservazione per disturbi della sessualità ha analizzato i disturbi sessuali con metodi più completi (interviste strutturate Androtest e SIEDY, questionario MHQ, esame obiettivo completo, dosaggi ormonali e metabolici, ecc), confrontandoli con un gruppo di più di 1300 soggetti senza sindrome di Klinefelter giunti all'osservazione per problematiche analoghe (Corona *et al.*, 2009). Questo studio ha evidenziato che il 22% dei soggetti con sindrome di Klinefelter presenta disfunzione erettile severa, il 61% presenta desiderio sessuale ipoattivo, il 10% eiaculazione precoce ed il 10% eiaculazione ritardata. Tuttavia, dopo correzione per il fattore età, solo il disturbo sessuale ipoattivo è risultato significativamente più presente nei soggetti con sindrome di Klinefelter rispetto agli altri soggetti che si erano presentati alla visita per disturbi della sessualità.

Nella nostra casistica di 70 soggetti con sindrome di Klinefelter, giunti alla nostra osservazione nella maggioranza dei casi per infertilità, abbiamo riscontrato un'alta prevalenza di disturbi sessuali: 23% di disfunzione erettile, 21% di insoddisfazione durante i rapporti sessuali, 21% di malessere generale nei rapporti sessuali, 16% di riduzione del desiderio sessuale, 4% di difficoltà nell'orgasmo (valutati

mediante il questionario IIEF), 10% di eiaculazione precoce e 6% di eiaculazione ritardata. Nel complesso quindi il 44% dei soggetti con sindrome di Klinefelter presenta disturbi sessuali. Abbiamo anche condotto su questi soggetti un approfondito colloquio psico-sessuologico che ha evidenziato un'alta prevalenza di problematiche sessuologico-relazionali (44%) e psicologiche in generale (62%). In particolare si è notato che spesso esistono problematiche psicologiche relative all'idea del pene piccolo, insicurezza relazionale e insicurezza sessuale, con vissuti di diversità, inferiorità e scarsa autostima che spesso portano a sperimentare in età più avanzata la sessualità di coppia (un quarto dei soggetti riferisce il primo rapporto sessuale ad un'età maggiore di 24 anni). Quest'ultimo dato correla con lo scarso desiderio sessuale e l'insoddisfazione durante i rapporti sessuali in età adulta. Esiste anche una forte componente di ansia, depressione, difficoltà di attenzione e di memoria.

Per quanto riguarda la patogenesi dei disturbi sessuali nei pazienti con sindrome di Klinefelter, si ritiene comunemente che l'ipogonadismo caratteristico di questa sindrome (manifesto o latente) giochi un ruolo fondamentale. Infatti, quando Corona *et al.* hanno confrontato i pazienti con SK con soggetti appartenenti ad un gruppo di controllo comparabili per livelli di testosterone e grado di ipogonadismo, tutti i disturbi della sessualità non risultavano più associati alla presenza della sindrome (Corona *et al.* 2009). Tuttavia, confrontando i soggetti con sindrome di Klinefelter con ipogonadismo ed eugonadismo (testosterone libero calcolato > 225 pmol/L) nel nostro studio non abbiamo osservato differenze nella prevalenza di disfunzioni sessuali, sebbene il testosterone correli con il desiderio sessuale e il benessere generale nei rapporti sessuali. Al contrario, i soggetti con ipogonadismo presentano più frequentemente problematiche sessuologico-relazionali e psicologiche in generale.

Le disfunzioni sessuali dei soggetti con sindrome di Klinefelter sembrano pertanto avere una patogenesi multifattoriale. L'ipogonadismo ha sicuramente un ruolo (ma spesso maschera-

to da livelli apparentemente normali di testosterone), ma le problematiche psico-relazionali che insorgono in età adolescenziale sembrano essere di notevole importanza nel determinare la salute sessuale di questi soggetti. Da ciò deriva anche che l'approccio terapeutico dovrà sicuramente tenere in considerazione la terapia sostitutiva con testosterone, ma non dovrà prescindere anche da un approccio multidisciplinare con il supporto in particolare di esperti psico-sessuologi.

Raccomandazioni

Ferdinando Valentini

Roma

Bibliografia essenziale

1. Corona G, et al. Sexual dysfunctions in subjects with Klinefelter's syndrome. Int J Androl Sep 25.[Epub ahead of print]
2. Paduch DA, et al. New concepts in Klinefelter syndrome. Curr Opin Urol 2008, 18: 621-7.
3. Yoshida A, et al. Sexual function and clinical features of patients with Klinefelter's syndrome with the chief complaint of male infertility. Int J Androl 1997, 20: 80-5.

Aula Blu 1

Chemioterapia e target-terapia in endocrinologia oncologica

Carcinoma tiroideo anaplastico Anaplastic Thyroid Carcinoma

Alberto Baroli

Struttura Complessa Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Busto Arsizio (VA)

Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC) is a highly aggressive malignant disease of the thyroid that leads to death within months after the diagnosis. The tumour has rapid growth and a tendency to form disseminated distant metastases, a frequent cause of death in patients who do not receive early treatment or those not responding to aggressive multimodal therapy.

ATC accounts for only 1.6% of all thyroid cancers, with a yearly incidence of 2 per million individuals. The peak incidence occurs between the sixth and seventh decade of life with a female-to-male ratio of 1.5:1. At clinical presentation direct invasion of the nearby anatomical structures by the primary tumour is seen in over 90% of cases. Also at presentation, 50% of patients will have already developed distant metastases and approximately 40% will develop metastases over the course of the disease, with secondary localizations affecting mainly the lungs, the bones (usually lytic lesions) and the brain.

Approximately one-third of patients with ATC have a long-standing history of pre-existing multinodular thyroid goitre. The onset of ATC is typically explosive (a fast-growing dominant non mobile cervical mass with or without compressive symptoms involving the trachea, oesophagus or thoracic outlet).

Because haemorrhage within a benign thyroid mass may give rise to similar symptoms, the cause must be clarified by means of ultrasound imaging and fine-needle aspiration cytology (FNAC) of the mass. At presentation, the mean size of the primary tumour is ap-

proximately 6 cm or greater in diameter with multiple nodules on both lobes, and the latero-cervical lymph nodes are often enlarged due to metastasis.

A varying proportion of ATC patients, depending on the patient series, have pre-existing or co-existing well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC). In agreement with the literature, in our experience patients with microscopic ATC foci originating from WDTC face a worse prognosis, similar to that faced by patients with a diagnosis of de novo ATC.

ATC is diagnosed with reference to the current pathological criteria which include the presence of giant cells or spindle cells, cellular and nuclear atypia, high mitotic rate and necrosis.

Reference studies have also performed immunohistochemistry for thyroglobulin and cytokeratin, to exclude the presence of lymphoma especially in small-cell tumours, as well as staining for calcitonin or amyloid to exclude a poorly differentiated medullary thyroid carcinoma.

The serum markers commonly used for evaluating other types of thyroid cancer (thyroglobulin, calcitonin, carcinoembryonic antigen [CEA]) are of no use for the diagnosis and follow-up of ATC since this cancer does not express or secrete these proteins.

The cytological diagnosis of ATC must be followed by rapid and thorough staging that will include morphological imaging (CT) of the brain, neck (primary tumour and identification of locoregional metastases), chest and

upper abdomen (search for distant metastases) and cancer-specific imaging with ^{18}F FDG PET-CT whole body scan or functional imaging of bone tissues (bone scintigraphy). The treatment of ATC has two main goals: to prevent local complications due to the primary tumour (asphyxia or erosion of the main neck vessels) and to provide palliation for distant metastasis. Survival is not influenced by treatments relying on surgery, chemotherapy or radiotherapy alone. In many patients death is caused by loco regional invasion. Only multimodal therapy improves the rate of local tumour control, avoiding early death by suffocation. In such settings, the placement of a tracheal or oesophageal stent can often delay the closure of the organ preventing suffocation and allowing correct feeding of the patient.

For patients with unresectable ATC, experimental palliative treatments are emerging that allow the “temporary” control of cancers extending to the cervical region by ultrasound-guided percutaneous laser ablation (PLA). As far as is currently known, ^{131}I radiation therapy **does not** play a crucial role in the treatment of patients with ATC as ATC cells have lost the ability to express NIS and are thus unable to accumulate the radiohalogen.

Among approximately 5,000 thyroid cancers evaluated, treated and followed up between 1968 and 2004 by our institution we identified a representative sample of 48 patients (1%) affected by ATC.

The persistence of death due to asphyxia in a fair proportion of patients (37% of those with definitive histology) makes us understand how frequent loco regional recurrence is and that the clinical condition of asphyxia is not a

prerogative of patients ineligible for extensive surgical resection only (Stage IV B).

To conclude, the use of hyperfractionated EBRT combined with radiosensitizers as an initial approach increases the chance of subsequent surgery, provides a fair level of loco regional control in inoperable patients, and increases mean survival time in combined treatment regimens.

However, only new pharmacological approaches, such as p53 gene therapy, tyrosine kinase inhibitors or histone deacetylase inhibitors (increased sensitivity to doxorubicin or NIS expression in ATC cell lines), which are currently in different phases of testing, seem to provide interesting new possibilities for cure.

Bibliografia essenziale

1. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, et al. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1991, 67: 564-6.
2. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001, 130: 1028-34.
3. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, et al. Thyroid Tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004, 232: 272-80.
4. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005, 103: 1330-5.
5. Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, et al. Anaplastic Thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol* 2008, 33: 341-57.

Carcinoma midollare

Rossella Elisei

Dipartimento di Endocrinologia, Università di Pisa

Il Carcinoma Midollare della Tiroide (CMT) origina dalle cellule C parafollicolari

della tiroide. È un tumore raro, in quanto rappresenta il 5-10% dei tumori tiroidei. Si distin-

guono una forma sporadica (75% dei casi) ed una forma familiare (25% dei casi). La forma ereditaria si distingue in tre diverse sindromi, a seconda che sia caratterizzata dal solo CMT familiare (FMTC), oppure sia associata ad altre neoplasie endocrine, quali il feocromocitoma e l'adenomatosi delle paratiroidi (MEN II). Le MEN II si differenziano a loro volta in MEN IIA (65%), MEN IIB (25%); nella MEN IIA il CMT è associato al feocromocitoma (50% dei casi) e/o all'adenomatosi delle paratiroidi (30% dei casi); nella MEN IIB il CMT si associa al feocromocitoma (45% dei casi) e a tipici neurinomi mucosi (100% dei casi) così come ad un caratteristico habitus marfanoido (100% dei casi) e spesso anche a megacolon (1).

Mutazioni germinali del proto-oncogene RET, che codifica per un recettore tirosin-chinasico, sono state identificate nel DNA della maggior parte dei pazienti con MEN IIA, FMTC e MEN IIB. Esiste un'evidente correlazione fra i codoni mutati e lo spettro di organi coinvolti nella MEN II, suggerendo l'esistenza di una correlazione fra genotipo e fenotipo. Mentre la MEN IIA è generalmente associata alla mutazione Cys634 dell'esone 11, la MEN IIB è associata alla mutazione Met918 dell'esone 16. Mutazioni puntiformi localizzate in altre regioni del gene sono invece prevalentemente associate all'FMTC. Mutazioni puntiformi di RET di tipo sporadico (cioè solo a carico del tessuto tumorale) sono state descritte nel 50% circa dei casi sporadici e tra queste la più frequente è la Met918 al codone 16, tipica anche della MEN IIB (2). Le mutazioni somatiche di RET hanno un significato prognostico sfavorevole, in quanto gli MTC sporadici con mutazione somatica di RET hanno una peggior prognosi rispetto ai casi senza mutazione (3).

La sopravvivenza dei pazienti con CMT è di circa il 50% a 10 anni dalla diagnosi ed è fortemente influenzata dall'estensione della malattia al momento del trattamento iniziale. La terapia è quella chirurgica, che prevede la tiroidectomia totale accompagnata dallo svuotamento linfonodale del compartimento centrale. La linfadenectomia laterocervicale non viene eseguita di elezione, ma solo nel caso di

evidente coinvolgimento metastatico dei linfonodi. Se il CMT è intratiroideo, il paziente ha elevatissime probabilità di guarigione a lungo termine. Al contrario, pazienti con metastasi linfonodali all'intervento chirurgico raramente guariscono (4).

A differenza delle cellule follicolari della tiroide, le cellule C non sono capaci di concentrare lo iodio e di conseguenza il CMT da esse originato non potrà avvalersi della terapia con ¹³¹I che è invece il trattamento principe del carcinoma papillare e follicolare derivante dalle cellule follicolari. Nel caso di metastasi locoregionali e/o a distanza, che non possono essere trattate chirurgicamente, si deve prevedere una terapia sistemica convenzionale di tipo radiante esterna o chemioterapica. I risultati tuttavia sono poco soddisfacenti.

Recentemente sono stati utilizzati in via sperimentale alcuni farmaci inibenti i recettori tirosin-chinasici. Il rationale dell'uso di questi farmaci è che nel 50% dei casi sporadici e nel 99% dei casi ereditari esiste una mutazione attivante di RET, che codifica proprio per un recettore tirosin-chinasico. Tra i vari inibitori tirosin-chinasici finora testati (Motesanib, Vandetanib, Sunitinib, Sorafenib, XL184, ecc), il più promettente sembra essere il vandetanib o ZD6474 (nome commerciale Zactima). Si tratta di un inibitore di più tipi di recettori tirosin-chinasici, ed in particolare dei recettori per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-R), ed anche di RET, per il quale ha una notevole affinità, per cui può essere utilizzato a dosi relativamente basse. Gli studi di fase II/III hanno dimostrato risposte diverse nei singoli pazienti, ma in linea generale molto promettenti, con casi evidenti di remissione parziale (5). Vi sono tuttavia alcuni effetti collaterali, quali grave astenia, immunodepressione, reazioni cutanee di tipo orticariode ecc, che dovranno essere tenuti in considerazione, poiché il farmaco dovrebbe essere teoricamente assunto a tempo indeterminato.

Bibliografia essenziale

1. Pinchera A, Elisei R. Medullary Thyroid Cancer: Diagnosis and Management. In

- “Practical Management of Thyroid Cancer: a multidisciplinary approach.” Eds: Mazzaferri E, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P. Springer Science, 2006, pag 255-79.
2. Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res* 1997, 47: 168-78.
 3. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 682-7.
 4. Gharib H, McConahey WM, Tiegs RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992, 67: 934-40.
 5. Sherman SI. Molecularly Targeted Therapies for Thyroid Cancers. *Endocr Pract* 2009, 22: 1-27.

Carcinoma surrenalico

Massimo Terzolo

SCDU Medicina Interna I, AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è una neoplasia rara e aggressiva. In letteratura sono disponibili solo pochi dati sull'efficacia di terapie antineoplastiche sistemiche (mitotane e chemioterapia con agenti citostatici classici) nel trattamento della malattia avanzata. Il mitotane, da solo o combinato con altri agenti di tipo citossico, è il farmaco che è stato più ampiamente utilizzato negli ultimi 40 anni nella malattia avanzata, con una percentuale di risposta molto variabile, ma attestabile comunque intorno al 25%. L'uso della chemioterapia citotossica classica ha prodotto soprattutto negli anni passati risultati piuttosto deludenti. Il platino è stato l'agente più utilizzato, sia da solo che in combinazione con altri farmaci e la percentuale di risposta dei diversi schemi utilizzati si attesta complessivamente intorno al 30%. Il mitotane è stato utilizzato in combinazione con altri farmaci citotossici in circa la metà degli studi. Il razionale dell'uso del mitotane in combinazione con altri farmaci deriva dalla capacità osservata in vitro di inibire l'espressione della *multidrug resistance*, mediata dall'espressione della glicoproteina P, a scapito però di un aumento della tossicità.

Le migliori risposte in termini obiettivi sono state ottenute con 2 schemi chemioterapici che contengono entrambi il mitotane. Il

primo è un'associazione di platino, etoposide e doxorubicina + mitotane, che ha ottenuto una percentuale di risposte complessive del 48.5% con un tempo di progressione mediano di 28 mesi. Il secondo schema prevede l'associazione di mitotane e streptozotocina, e ha ottenuto una percentuale di risposte del 36%.

Una Consensus Conference tenutasi nel settembre 2003 raccomanda uno di questi regimi come prima scelta nel paziente con malattia avanzata, e ha posto le basi per la nascita del FIRM-ACT: il primo trial sul trattamento del CCS avanzato. Questo trial, internazionale prospettico e randomizzato, attualmente in via di chiusura, aveva l'obiettivo di valutare quale sia la migliore scelta terapeutica tra questi due regimi: streptozotocina + mitotane versus etoposide, doxorubicina, platino (EDP) + mitotane. Non sono ancora disponibili risultati in itinere.

In considerazione dell'elevata propensione del carcinoma del surrene a recidivare anche dopo chirurgia radicale, si è anche ricercato un farmaco da poter utilizzare in un setting adiuvante.

I risultati di una grossa casistica italo-tedesca, in cui il mitotane è stato utilizzato come monoterapia adiuvante, hanno dato risultati incoraggianti circa l'efficacia di questo farmaco.

Tuttavia, questi dati retrospettivi non risultano conclusivi, per cui attualmente è in atto un trial prospettico randomizzato dal nome ADIUVO, che si propone di valutare l'efficacia del mitotane come farmaco adiuvante appunto in pazienti operati radicalmente di carcinoma del surrene a buona prognosi (neoplasie in stadi precoci con caratteristiche istologiche favorevoli e basso indice replicativo) versus la semplice osservazione.

Infine studi di tipo biologico e genetico hanno identificato dei target molecolari per farmaci specifici, come ad esempio farmaci di tipo anti-angiogenetico e inibitori del sistema IGF-I e IGF-II. Infatti, l'aumentata espressione del gene che codifica per l'IGF-I è probabilmente l'alterazione genetica più frequentemente riscontrata nel CCS. Inoltre, sia l'IGF-I che l'IGF-II sono coinvolti nella tumorigenesi e nella differenziazione della corteccia surrenalica. Partendo dal presupposto che vi è un'aumentata espressione di IGF, alcuni studi si sono posti come obiettivo il blocco del suo recettore (IGFR). È stato recentemente concluso negli USA uno studio di fase I che ha valutato l'attività e la fattibilità di un nuovo farmaco, il CP-751.871, un inibitore dell'IGF-I in pazienti con neoplasie solide tra cui anche CCS. I risultati di questo trial saranno presto disponibili.

Farmaci target anti-EGFR sono stati utilizzati in piccole casistiche come seconda linea di terapia, con risultati non troppo incoraggianti. Al momento, vi sono in atto diversi studi di fase II che stanno valutando l'attività anti-proliferativa di questi nuovi farmaci, sia da soli che in combinazione con altri chemioterapici classici.

Uno studio di fase II condotto dal MD Anderson Cancer Center in USA non ha evidenziato una apprezzabile efficacia del gefitinib in 19 pazienti con CCS precedentemente trattati con mitotane o chemioterapia.

L'efficacia dell'erlotinib, un inibitore orale della tirosin-kinasi, in associazione alla gemcitabina è stata valutata in Germania in un piccolo gruppo di pazienti con malattia avanzata con risultati molto modesti.

Un altro nuovo inibitore dell'EGFR, il BMS-690514, è attualmente in fase di valutazione in uno studio multicentrico di fase I.

Anche l'angiogenesi gioca un ruolo importante nella crescita tumorale e nel processo di metastatizzazione, in quanto si osserva frequentemente un'aumentata espressione di VEGF da parte di cellule di CCS. Al momento, non sono disponibili studi che abbiano valutato il valore prognostico dell'aumentata espressione di VEGF nelle neoplasie surrenaliche.

I pochi farmaci con attività anti-angiogenetica che sono stati testati nel CCS hanno prodotto risultati modesti. Il primo trial è stato condotto in Germania e ha testato l'attività del Sunitib, un inibitore orale della tirosin-kinasi, che inibisce il recettore del VEGF e del PDGF, KIT, FLT-3 and RET. Il secondo trial europeo è attualmente ancora in corso e sta valutando l'efficacia di una associazione di sorafenib e un chemioterapico tradizionale, il paclitaxel somministrato settimanalmente secondo uno schema metronomico. Il Sorafenib è un farmaco orale multitarget serin- e tirosin-kinasi inibitore, che blocca l'azione di RAF-1, un enzima chiave del sistema di segnale RAS/RAF/MEK/ERK, che determina la proliferazione cellulare, e di VEGFR-2 and PDGFR che sono coinvolti nell'angiogenesi tumorale.

La somministrazione di chemioterapici metronomici ha invece lo scopo di ridurre la mielotossicità. Questo trattamento non agisce su cellule target, ma indirettamente inibendo l'angiogenesi, attraverso la continua esposizione delle cellule a lenta proliferazione al danno da agenti citotossici, e quindi in sostanza riducendo la chemioresistenza tumorale, oltre ad avere presumibilmente un effetto sinergico con gli altri agenti antiproliferativi.

Uno studio di fase I, in atto presso il MD Anderson Cancer Center, sta valutando l'attività e la fattibilità di un'associazione di sorafenib e tipifarnib, un inibitore della farnesyl-transferasi che ha come target RAS. È uno studio che coinvolge pazienti con carcinoma solido avanzato di vari istotipi compreso il CCS.

Fertilità e crioconservazione dei gameti

Francesco Lombardo, Francesco Pallotti, Antonella Meola, Loredana Gandini

*Dipartimento di Fisiopatologia Medica – Policlinico “Umberto I” -
Università di Roma “La Sapienza”*

La crioconservazione del seme è una metodologia che permette di preservare la fertilità maschile ed ha lo scopo di mantenere in vita i gameti maschili per un tempo indefinito in azoto liquido a -196°C. Quindi la Banca del Seme rappresenta la possibilità di utilizzare i propri spermatozoi in tutte le situazioni che pongono il paziente a rischio di sterilità temporanea o definitiva, fornendo alla coppia la possibilità di accedere ad una delle tecniche di Fecondazione Assistita. In particolare, la crioconservazione del seme ha assunto in questi ultimi anni un'importanza sempre maggiore nella gestione dei pazienti affetti da patologie neoplastiche che si devono sottoporre a trattamenti in grado di indurre sterilità permanente o temporanea.

I tumori che si riscontrano più frequentemente in età fertile sono i tumori testicolari ed i linfomi (Hodgkin e non – Hodgkin).

Il tumore del testicolo rappresenta l'1-2% di tutti i tumori maschili e il 4-10% di tutti i tumori del tratto genito-urinario. L'incidenza nella popolazione maschile è in reale aumento, pari a 3-4 casi ogni anno per 100.000 abitanti. Negli ultimi 20 anni lo sviluppo della chemioterapia e/o della radioterapia combinate alle tecniche chirurgiche ha permesso un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza di questi pazienti ed attualmente circa il 90% di questi tumori diagnosticati precocemente raggiunge la guarigione. Le caratteristiche dei tumori che ne favoriscono un'efficace trattamento sono l'origine dalle cellule germinali (molto radiosensibili e chemiosensibili), il modello prevedibile di diffusione, l'insorgenza in soggetti giovani che solitamente non hanno altre patologie e tollerano meglio trattamenti più aggressivi.

Il linfoma è una malattia neoplastica del tessuto linfoide (linfociti T e B e loro precursori). I linfomi sono la terza più frequente ne-

oplasia a livello mondiale, che costituisce il 5% dei tumori maligni e la quinta causa di morte per cancro. Il linfoma di Hodgkin (LH) è un tumore relativamente raro, ma la sua incidenza è in aumento. Le classi di età considerate più a rischio di malattia sono i giovani con età fra 20 e 30 anni e gli anziani con età superiore a 70 anni.

I pazienti oncologici in età fertile, pur dovendo affrontare un problema molto grave, trovano nella crioconservazione del seme non solo la speranza di una fertilità futura, ma anche un sostegno psicologico per affrontare le varie fasi dei protocolli terapeutici. I progressi nella terapia anti-neoplastica e le sempre più sofisticate tecniche di Fecondazione Assistita hanno aperto nuove possibilità riproduttive per il maschio infertile e, quindi, la crioconservazione del seme si impone anche nei casi di liquidi seminali gravemente alterati. È, pertanto, imperativo informare il paziente neoplastico di questa possibilità in caso di terapie che possono ledere in modo irreversibile la capacità fecondante ed è altrettanto imperativo eseguire la crioconservazione prima dell'inizio della terapia. In caso di patologie neoplastiche testicolari, per esempio, il periodo utile per una corretta crioconservazione è quello fra l'intervento chirurgico di rimozione del testicolo e l'inizio della chemio o radioterapia. In caso di altre patologie tumorali, il deposito del seme deve essere eseguito sempre prima di qualunque terapia che possa interferire con la spermatogenesi e con l'integrità del genoma. La chemioterapia e radioterapia, infatti, oltre a bloccare la spermatogenesi, cioè il delicato processo biologico che porta alla formazione dello spermatozoo maturo, inducono, con meccanismi diversi, frammentazione del DNA con conseguenti alterazioni cromosomiche e geniche responsabili di aborti e malformazioni fetali. Per questo motivo è assolutamente obbli-

gatorio rivolgersi alla Banca del Seme prima di iniziare il trattamento antineoplastico.

La Banca del Seme rappresenta, inoltre, un valido supporto anche per le patologie urologiche che necessitano di interventi chirurgici in grado di alterare i meccanismi dell'eiaculazione. Per esempio, la prostatectomia si associa spesso ad eiaculazione retrograda, cioè al passaggio dello sperma, al momento dell'eiaculazione, in vescica, piuttosto che all'esterno come di norma. Tale condizione si verifica in una elevata percentuale di pazienti operati di adenomectomia transvescicale. Ovviamente, anche in questo caso, la crioconservazione preventiva del liquido seminale, può evitare che questi soggetti vadano incontro ad una sterilità definitiva.

Il maggiore problema biologico del congelamento è rappresentato dalle alterazioni dei meccanismi di controllo del metabolismo cellulare. Infatti, le cellule esposte a temperature al di sotto dello zero subiscono danni irreversibili. Per ovviare a tali danni, in criobiologia si utilizzano idonee metodologie che espongono gradualmente gli spermatozoi a temperature sempre più basse, impiegando specifiche sostanze protettive e idonei tempi e procedure di congelamento e scongelamento che hanno lo scopo di preservare le cellule dallo shock termico.

In conclusione, la crioconservazione del seme rappresenta uno dei più importanti presidi che abbiamo oggi a disposizione per garantire una possibile futura fertilità a pazienti che in passato sarebbero stati condannati alla sterilità.

Raccomandazioni

Roberto Baldelli

Aula Blu 2

*Fisiopatologia e trattamento del diabete tipo 2:
aggiornamenti e nuove prospettive*

Il ruolo dell'asse incretinico nella fisiopatologia del diabete di tipo 2

Agostino Consoli

La futura generazione degli analoghi del GPL-1

Edoardo Mannucci

Agenzia Diabetologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Gli agonisti recettoriali del *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) vengono utilizzati nella terapia del diabete di tipo 2 grazie alla loro capacità di stimolare la secrezione di insulina e di inibire quella di glucagone in maniera glucosio-dipendente. Il GLP-1 come tale, che viene rapidamente degradato ad opera della Dipeptidil Peptidasi-4 (DPP4), non può essere impiegato come farmaco a causa della sua brevissima emivita; pertanto, si impiegano agonisti recettoriali resistenti all'azione della DPP-4. Il primo di questi farmaci ad essere entrato nell'uso clinico, exenatide, ha un'emivita di circa 1-2 ore; somministrato due volte al giorno, prima dei pasti principali, consente di migliorare l'emoglobina glicata e la glicemia, permettendo al tempo stesso di ridurre in maniera significativa il peso corporeo (1). Recentemente è stato approvato dall'agenzia europea per il farmaco un secondo agonista del GLP-1, liraglutide (2). Questa molecola, a differenza dell'exenatide, è strutturalmente assai simile al GLP-1 umano, del quale rappresenta un vero analogo. Grazie all'elevata omologia, liraglutide evoca una minor risposta anticorpale rispetto ad exenatide. La principale differenza tra le due molecole risiede però nella cinetica: l'emivita superiore alle 12 ore permette la monosomministrazione giornaliera di liraglutide. Inoltre, mentre l'iniezione sottocutanea di exenatide prima dei due pasti principali permette di ottenere concentrazioni ematiche terapeutiche del farmaco soltanto nelle 4-5 ore successive alla somministrazione, la liraglutide iniettata una volta al giorno fornisce una copertura completa delle 24 ore. Per tale motivo, di ordine squisitamente cinetico, liraglutide mostra una maggior efficacia rispetto ad exenatide sulla glicemia a digiuno, cui consegue un effetto più ampio sull'emoglobina glicata (3, 4). Il profilo di tollerabilità di questo farmaco, complessivamente assai soddisfacente, è simile a quello di exenatide (4); l'unico effetto colla-

terale frequente è la nausea, che peraltro, con liraglutide, è meno duratura che con exenatide e che, nella maggior parte dei casi, si risolve spontaneamente anche senza sospendere il trattamento (3).

I nuovi analoghi recettoriali del GLP-1 si caratterizzano per la grande efficacia terapeutica. Negli studi di confronto diretto, essi si caratterizzano per una efficacia uguale o superiore a sulfaniluree, glitazoni o insulina, sia in monoterapia che in associazione a metformina, sulfaniluree o combinazione di metformina e sulfaniluree. L'uso più razionale degli analoghi del GLP-1 è nei pazienti inadeguatamente controllati con la sola metformina, soprattutto se obesi, anche se è possibile anche un utilizzo più tardivo, in soggetti insufficientemente controllati con due farmaci ipoglicemizzanti orali. Gli analoghi del GLP-1 sono indicati soltanto nella terapia del diabete di tipo 2. L'effetto assai ampio sulla perdita di peso ha suggerito però una loro potenziale utilità anche come farmaci anti-obesità. La disponibilità di molecole somministrabili una sola volta al giorno, che garantiscono una migliore compliance al trattamento, ha indotto ad avviare studi per verificare l'efficacia della liraglutide nella perdita di peso in pazienti obesi non diabetici. Un simile sviluppo è prevedibile anche per le molecole oggi in fasi più precoci di studio, che potrebbero essere somministrate anche soltanto una volta alla settimana.

Bibliografia essenziale

1. De Block CE, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 2009, 374: 4-6.
2. Mannucci E. Liraglutide and its effects on HbA1c and weight control: a two-year experience. *Obesity Metab* 2009 in press.
3. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 909-17.

4. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglu-

tide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009, 374: 39-47.

Aula Gialla 1

I test genetici nella pratica clinica

Glossario per l'endocrinologo

Maria Cristina Patrosso

SS Laboratorio di Genetica Medica - Biochimica Clinica e Patologia Clinica, AO Niguarda Ca' Granda, Milano

Per test genetico si intende l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, fatta per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane. Questa definizione include gli screening prenatali, neonatali e dei portatori, nonché i test sulle famiglie a rischio. I risultati di queste indagini si possono applicare alla diagnosi ed alla prognosi di malattie ereditarie, alla predizione del rischio - malattia, all'identificazione dei portatori sani, alle correlazioni fenotipo - genotipo.

Non bisogna confondere i termini: carattere **congenito** (il carattere è presente alla nascita), carattere **genetico** (il carattere è dovuto ai geni, anche se l'individuo non è in grado di trasmetterlo ai figli) e carattere **ereditario** (il carattere si trasmette - con modalità variabili - lungo le generazioni).

Solo l'1% delle malattie umane si trasmette come carattere ereditario. La parte della Genetica che si occupa più specificamente delle malattie umane che presentino una componente ereditaria è la **Genetica Medica**. Il sospetto clinico di una patologia riconosciuta come ereditaria induce il medico specialista alla richiesta, là dove è possibile, di un test genetico. Tutti i test genetici atti all'individuazione di un difetto trasmissibile alla progenie devono essere prece-

duti da una consulenza genetica e dalla firma del consenso informato.

La terminologia utilizzata dal laboratorista, sia molecolare che citogenetista, nel redigere il referto è molte volte altamente specialistica e poco comprensibile da parte del paziente e talvolta anche da parte del clinico che ha richiesto il test. Nell'ambito della consulenza post-test il risultato deve quindi essere accompagnato da una relazione scritta del genetista che renda chiaro il risultato del test effettuato. I test possono essere classificati come:

- **Test diagnostici:** consentono di stabilire una diagnosi o di confermare un sospetto clinico in un individuo già affetto. Possono essere effettuati durante il periodo prenatale o durante tutto l'arco di vita post-natale. Esempi sono: l'analisi citogenetica per individuare anomalie cromosomiche, la ricerca di mutazioni nel gene CYP21A2 per sospetto deficit di 21-β-idrossilasi.
- **Test preclinici e presintomatici:** numerose malattie genetiche, soprattutto quelle di tipo autosomico dominante, possono non essere presenti alla nascita ma comparire successivamente. Se il gene responsabile è noto, diventa possibile stabilire se un soggetto asintomatico abbia o meno ereditato l'allele mutato e, quindi, possa sviluppare

in futuro la malattia ad esso associata. Il risultato del test genetico può consentire di ridurre la mortalità della malattia, qualora siano disponibili forme di prevenzione secondaria e adeguate terapie. Esempi sono: l'analisi del gene RET per la MEN2 su DNA periferico o del gene MENIN per la MEN1.

- **Test per la valutazione della suscettibilità genetica:** alcuni test consentono l'individuazione di genotipi che non sono direttamente causa di malattia, pur comportando un aumentato rischio di sviluppare una patologia, se associati a esposizione a fattori ambientali che la favoriscono. Sono esempi di queste condizioni il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che predispone a crisi di emolisi acuta in seguito all'assunzione di alcuni farmaci, o quello di alfa-1-antitripsina che, associato al fumo, predispone all'enfisema polmonare giovanile.
- **Test per l'identificazione degli eterozigoti:** nel caso di malattie autosomiche recessive, come ad esempio il deficit di 21-β-idrossilasi, è possibile identificare i portatori eterozigoti nella popolazione. Di seguito vengono riportate alcune definizioni relative ai termini più frequentemente riportati nei referti del laboratorio di Genetica Medica.

Mutazione genica. Per mutazione si intende una modificazione strutturale all'interno della molecola del DNA a carico del gene, struttura unitaria minima che codifica generalmente per una sola informazione o a carico di zone regolatrici importanti per la sua corretta funzione. Le mutazioni possono essere classificate in base alla loro dimensione (numero di paia di basi alterate) ed alla loro tipologia. Si suddividono poi in mutazioni puntiformi (sostituzione di uno o più coppie di nucleotidi con conseguente variazione della sequenza generale) oppure vengono identificate come inserzioni e delezioni intrageniche, ovvero inserimenti o perdite di piccoli

frammenti nucleotidici all'interno di sequenze geniche regolatorie o codificanti. In alcuni casi, per complessi riarrangiamenti, è possibile avere anche grosse delezioni o duplicazioni. Infine a seconda del loro effetto possono essere classificate come:

- *mutazioni silenti:* variazione della sequenza nucleotidica senza alterazione della sequenza aminoacidica codificata;
- *mutazioni missenso:* variazione della sequenza nucleotidica con alterazione della sequenza aminoacidica primaria;
- *mutazioni non senso:* variazione della sequenza nucleotidica che porta all'inserimento di un segnale di STOP, che blocca la prosecuzione della sintesi della sequenza aminoacidica.
- Questo tipo di mutazioni può essere identificato mediante tecniche di biologia molecolare.

Mutazione cromosomica. È una modificazione dei cromosomi, intesa come riarrangiamento o perdita di interi pezzi del cromosoma. Anche in questo caso esistono delle sottoclassificazioni:

- *delezioni:* perdita di segmenti di cromosoma;
- *inversioni:* corredo genetico invariato, ma invertito di direzione;
- *inserzioni e duplicazioni:* acquisizione di materiale genetico e copiatura di materiale genetico preesistente in coda alla copia originale;
- *traslocazioni:* frammenti cromosomici che scambiano le loro posizioni.

Mutazione genomica. È una variazione del numero di cromosomi, dovuta a perdita o aggiunta di interi cromosomi.

- *Monosomie:* perdita di uno di due cromosomi omologhi.
- *Trisomie o polisomie:* acquisizione di uno o pochi cromosomi in soprannumero.
- *Poliploidie:* ripetizioni di un numero intero di genomi.

MEN 1 e iperparatiroidismo primario

Alberto Falchetti

UO Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo, AOUC, Firenze

L'IPT1 è una rara malattia endocrina nei bambini e nei giovani adulti e la sua presenza in questi soggetti deve fortemente suggerire la possibilità di trovarsi di fronte a una sindrome d'IPT1 familiare, quale è la MEN1. Non è così infrequente che, a causa della sua lunga asintomaticità, l'IPT1 si possa clinicamente presentare a qualsiasi età e, di conseguenza, non essere riconosciuto precocemente, anche nel caso di tali sindromi. In generale, l'età di insorgenza d'IPT1-MEN1 è anticipata di circa 30 anni, età compresa tra i 20 e 25 anni, rispetto alla forma non sindromica dell'IPT1. Nell'IPT1-MEN1 è frequente il riscontro di una malattia multi-gliandolare. Non è così infrequente che un paziente possa raggiungere la diagnosi ad un'età più avanzata di quanto atteso. Ciò può essere dovuto ad una lunga asintomaticità oppure all'inadeguatezza del medico(i), che per primo osserva questa condizione: assenza di una raccolta accurata della storia familiare e/o sottostima d'informazioni ottenute dai pazienti, come ad esempio la storia familiare o la reiterazione personale di episodi di calcoli renali o la presenza di osteopenia/osteoporosi in giovane età. Tali aspetti potrebbero essere particolarmente evidenti nella MEN1, in cui il soggetto iperparatiroideo potrebbe essere visto da specialisti diversi, non adeguatamente esperti. L'IPT1-MEN1 è l'endocrinopatia più comune nella MEN1, responsabile del 2-4% di tutte le forme d'IPT1, in generale. Rappresenta la prima espressione clinica della sindrome in circa il 90% degli individui e non ha prevalenza legata al sesso. La penetranza raggiunge il 100% con l'età e tutti gli individui MEN1 affetti manifestano ipercalcemia entro i 50 anni. Gli individui noti avere o essere a rischio per MEN1, portatori asintomatici di mutazione, sono spesso individuati nel corso di uno screening biochimico. Sono state descritte 1336 mutazioni e 24 polimorfismi del gene. In particolare, >70% delle mutazioni pre-

dicono una forma tronca di *menin*, prodotto del gene *MEN1*, mentre il 4% è costituito da grandi delezioni. Non è stata descritta nessuna correlazione genotipo/fenotipo. Le varianti polimorfiche sono utili nell'analisi di segregazione in pedigree informativi (almeno tre generazioni con diversi soggetti affetti), quando non viene trovata alcuna mutazione germinale. Il 90-94% dei casi familiari ha mutazioni germinali *MEN1*, mentre mutazioni *MEN1* sono presenti solo nel 6-10% dei casi semplici, non familiari. È più probabile identificare una mutazione germinale quando sono presenti i tipici tumori endocrini associati alla MEN1 e almeno una delle seguenti condizioni: 1) un parente di primo grado con un tumore endocrino tipico; 2) età di insorgenza < 30 anni; 3) tumori pancreatici multipli; e 4) iperplasia paratiroidea. Nel caso in cui l'analisi molecolare non riesca ad identificare una mutazione germinale in un individuo con la sindrome MEN1 tipica, delezioni o altri riarrangiamenti grossolani possono essere identificati mediante altri approcci molecolari. Una più efficace diagnosi precoce dei tumori associati alla sindrome MEN1 ed un migliore trattamento delle complicanze metaboliche della MEN1 hanno virtualmente eliminato la ZES e/o l'IPT1 complicato come cause di morte. Dato che l'identificazione di mutazioni germinali *MEN1* è di aiuto nella gestione clinica dei pazienti e delle loro famiglie e nella pianificazione delle decisioni di vita dei pazienti affetti, lo screening genetico deve essere eseguito nei bambini entro la prima decade di vita. Mentre i test genetici presintomatici sono in grado di identificare lo stato di portatore fino a 20 anni prima che la malattia si manifesti clinicamente, la mancanza di consenso su un intervento di profilassi e l'incapacità di prevedere l'andamento clinico futuro della malattia, rende tale screening controverso. Così i portatori asintomatici dovranno essere seguiti clinicamente da vicino

e non saranno trattati con la chirurgia profilattica o precoce. Un esito negativo del test del DNA in un membro di una famiglia MEN1, con mutazione nota del gene, lo esclude dallo screening biochimico e da ulteriori screening periodici mirati. Uno studio prospettico clinico sui portatori di mutazioni del gene *MEN1* ha rivelato che un'evidenza biochimica di una neoplasia MEN1 può essere generalmente individuata 10 anni prima di una sua evidenza clinica, fornendo la possibilità per un intervento chirurgico precoce. Si riporta che, a seguito della rilevazione differenziale dei tumori, i carriers *MEN1* nati durante la seconda metà del 20° secolo tendano ad avere i loro tumori diagnosticati prima dei portatori della stessa età, ma nati nella prima metà del secolo. Le indicazioni più comunemente citate per i test genetici nella MEN1 sono: 1) la conferma di una diagnosi clinica o una presentazione atipica della sindrome; 2) l'individuazione di parenti a

rischio attraverso uno screening presintomatico; 3) la sospensione dello screening clinico nei parenti con esito negativo della ricerca di una mutazione precedentemente individuata nei parenti affetti. La diagnosi genetica è associata con una minore morbilità alla diagnosi ed al follow-up. Il follow-up per tutta la vita dei portatori MEN1 è giustificato al fine d'impedire la morbilità del tumore stesso. In quel 10-20% di pedigree in cui nessuna mutazione nel gene può essere individuata, o nei casi in cui il test genetico non è disponibile, lo screening biochimico rappresenta sempre un'alternativa semplice e poco costosa. La disponibilità di specifici test del DNA ha migliorato l'accuratezza diagnostica ed il controllo semplificato della famiglia.

Bibliografia essenziale

1. Falchetti A, et al. JIM 2009.
2. Brandi ML, et al. JCEM 2001.
3. Lemos MC, et al. Hum Mutat 2008.

MEN 2 e feocromocitoma familiare

Anna Pia

SCDU Medicina Interna I, AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)

La MEN 2 è una patologia rara, a trasmissione autosomica dominante, ad alto grado di penetranza e ad espressività variabile. È causata da mutazioni *missense* nel proto-oncogene RET. Non è documentabile una prevalenza di sesso e la malattia può essere trasmessa al 50% della discendenza. Comprende 3 sottotipi clinici: MEN 2A (75-80% dei casi), MEN 2B (5% dei casi) e FMTC (Familial Medullary Thyroid Carcinoma), circa 20-25% dei casi di MEN2.

Caratteristiche cliniche:

- **MEN 2 A:** è caratterizzata da MTC (\approx 95-100% dei casi), feocromocitoma (50%), iperparatiroidismo (20-30%). Esistono varianti con amiloidosi cutanea, lichen e malattia di Hirschsprung.
- **FMTC:** è una variante della MEN 2A, caratterizzata dalla presenza di MTC (100%).

- **MEN 2B:** è caratterizzata da MTC (100%) e feocromocitoma (50%), senza interessamento delle paratiroidi. Pazienti con MEN 2 B possono presentare habitus marfanoidi, neurinomi mucosi e ganglioneuromi intestinali.

Caratteristica comune delle forme di MEN2 è la predisposizione a sviluppare MTC, preceduto da iperplasia multicentrica delle cellule C parafollicolari (CCH). La progressione da CCH a MTC come lesione microscopica è variabile negli anni. Solitamente il MTC nell'ambito della MEN 2 è bilaterale e multicentrico. L'aggressività del MTC è maggiore nella MEN 2B e minore nel FMTC.

In tutti i pazienti con MTC va richiesta l'analisi del gene RET, anche in assenza di familiarità e/o segni clinici sindromici e indipendentemente dall'età del paziente. Esiste una

stretta correlazione genotipo/fenotipo con importanti ripercussioni cliniche sul trattamento e sul follow-up del paziente e dei familiari. Nella MEN 2A il 95% delle mutazioni si verificano nei codoni 609, 611, 618, 620 (esone 10) e nel codone 634 (esone 11); nella MEN 2B quasi tutti i casi riconoscono mutazioni nel codone 918 (esone 16). Le mutazioni dei codoni RET possono essere stratificate in 3 livelli di rischio per l'espressione di MTC; ogni livello ha un valore predittivo per il tipo di variante MEN2, per l'età di presentazione del MTC e per la sua aggressività; pertanto il tipo di mutazione RET fornisce indicazioni al clinico su quando e come eseguire l'intervento di tiroidectomia totale profilattica.

Feocromocitoma (Feo) nella MEN2. Si sviluppa nel 50% circa dei pazienti, età media alla diagnosi < 40 anni (range 15-70). Generalmente viene diagnosticato una decina di anni dopo il riscontro di CCH o di MTC. A differenza della forma sporadica, nella MEN2 è frequentemente bilaterale (≈50%), con manifestazione talvolta asincrona (anche dopo 10-15 anni dalla prima neoplasia). Le forme a localizzazione extrasurrenalicale sono molte rare, come pure la trasformazione maligna (< 3%). Può presentare gli stessi sintomi, tipicamente parossistici, della forma sporadica (crisi ipertensive, cefalea, cardiopalmo, ansietà). Il fenotipo clinico correla con il fenotipo biochimico caratterizzato dall'aumento di metanefrina/epinefrina, a differenza di altre forme familiari dove il fenotipo è noradrenergico.

Altre forme familiari di Feocromocitoma:

- **Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)**, malattia a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazione nel gene VHL. Il Feo (presente nel 10-20% dei casi) è frequentemente bilaterale e si può associare a: emangioblastomi retinici e del SNC, cisti renali e pancreatiche, tumori neuroendocrini del pancreas, cisti e carcinomi renali. Il fenotipo biochimico è noradrenergico con ipertensione senza parossismi o anche normotensione per deficit dell'enzima PNMT (fentolamina N-metiltransferasi) che converte la norepinefrina in epinefrina.

- **Neurofibromatosi tipo 1 (NF1):** caratterizzata da multipli neurofibromi cutanei e/o mucosi e da macchie cutanee "caffelatte". Il Feo è presente solo nell'1-5% dei casi.
- **Sindromi del Paraganglioma/Feocromocitoma familiare (SPG):** il paraganglioma (PGL) familiare è una patologia a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da PGL localizzati prevalentemente a livello di capo e collo (generalmente non funzionanti) e da PGL a livello del torace, addome, pelvi (funzionanti > 50%). Sono causate da mutazioni in 3 geni (SDHB, SDHC, SDHD) che codificano per 3 diverse subunità della succinato-deidrogenasi (SDH), enzima del complesso mitocondriale II che riveste un ruolo chiave nel ciclo di Krebs. Sulla base di correlazioni genotipo/fenotipo sono state descritte 4 sindromi di PGL familiare. Il Feo è descritto nelle forme SPG1 (correlata a mutazione SDHD) e SPG4 (correlata a mutazione SDHB); in questi casi il feo può essere bilaterale ed associato a fenotipo maligno.
- **Feocromocitoma sporadico:** anche in casi apparentemente sporadici sono state descritte mutazioni genetiche in percentuali variabili da 11.6 a 24.5% dei casi.
- Descritti rarissimi casi di Feo associato a MEN 1, MEN X e S. di Carney.

Quando e quali test genetici considerare in presenza di Feo?

In presenza di Feo, a differenza del MTC, la richiesta del test genetico va effettuata in casi selezionati. L'anamnesi familiare, le manifestazioni cliniche, il profilo biochimico, l'età del paziente e la malignità del tumore possono orientare sulla tipologia di pazienti da sottoporre a screening genetico e sull'ordine con cui richiedere i test. I test genetici dovrebbero essere richiesti:

- in tutti i pazienti con storia clinica sospetta per feo familiare o con segni clinici di una forma sindromica. Sulla base delle caratteristiche cliniche suggestive per sindrome VHL, MEN2 o paraganglioma, andrà valutato se richiedere prima il test per VHL o RET o SDHx
- in tutti i pazienti con feo bilaterale, mul-

ticentrico o recidivante. In questi casi va considerata la possibilità di sindrome VHL o MEN2. Le caratteristiche del profilo biochimico possono orientare se ricercare prima mutazioni del gene VHL (fenotipo noradrenergico) o del gene RET (fenotipo adrenergico).

- nei pazienti con PGL. In questo caso possono essere ricercate mutazioni nei geni SDHB, SDHD, SDHC, VHL; non indicata la ricerca di mutazioni RET (raramente associate a forme extrasurrenaliche).
- nei pazienti con Feo/PGL maligno, probabilità mutazioni SDHB > SDHD; rari i casi di malignità associati a VHL, mentre mutazioni in RET, SDHC, NF1 generalmente non si associano a malignità.
- In tutti i pazienti giovani (specie < 20 anni) con Feo sporadico, unilaterale (probabilità di mutazioni VHL > RET > SDHB=SDHD).

Nei casi di Feo sporadico il test genetico per la NF1 non viene generalmente richiesto perché non sono noti casi di Feo sporadico correlato a NF1 in assenza di tipiche lesioni cutanee.

Non sono indicati i test genetici in pazienti con Feo/PGL sporadico di età > 50 anni; in questi casi infatti la probabilità di una forma familiare è molto bassa (< 1.3%).

Ripercussioni cliniche:

- Identificazione dei pazienti con sindromi genetiche che oltre al Feo presentano suscettibilità a sviluppare altri tipi di neoplasia.
- Programmazione del follow-up con mag-

giore sorveglianza nei pazienti a rischio di Feo controlaterale (mutazioni RET e VHL) e/o a rischio di localizzazione extrasurrenalica (mutazioni SDHx) e /o di malignità (SDHB).

- Identificazione di altri familiari a rischio.

Bibliografia essenziale

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 5658-71.
2. Guidelines for the management of thyroid cancer. Second edition. British Thyroid Association. Royal College of Physicians. 2007. www.british-thyroid-association.org/Guidelines
3. Ball DW. American Thyroid Association guidelines for management of medullary thyroid cancer: an adult endocrinology perspective. Thyroid 2009, 19: 547-50.
4. Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. Clin Endocrinol 2006, 65: 699-705.
5. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, et al; Italian Pheochromocytoma/Paraganglioma Network. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1541-7.

Deficit di 21 β -idrossilasi in gravidanza

Salvatore Monti

Azienda Ospedaliera S. Andrea, UOC di Endocrinologia, II Facoltà, Università di Roma Sapienza

Il deficit di 21-idrossilasi è un disordine genetico trasmesso con carattere autosomico recessivo, caratterizzato da una ridotta o assente attività dell'enzima necessario alla produzione del cortisolo, con conseguente incremento degli androgeni presenti a monte della cascata enzimatica. Clinicamente viene diviso in due forme: classica, con perdita salina e/o virilizzazione a comparsa neonatale, e non classica o late onset, a comparsa postpuberale. L'incidenza della prima è di 1:15.000 nati vivi, mentre di quella non classica è di 1:100. Sono state descritte più di 100 mutazioni, tra cui mutazioni puntiformi, piccole delezioni, piccole inserzioni e riarrangiamenti del gene (CYP21A2 e pseudogene CYP21A1P), localizzati sul braccio corto del cromosoma 6, 6p21.3, e che presentano un'omologia di circa il 98%.

Nelle donne affette da deficit di 21-idrossilasi, le manifestazioni di iperandrogenismo vanno dalla virilizzazione dei genitali esterni e/o perdita di sali (forma classica), all'irregolarità mestruale, obesità, ipofertilità/infertilità, acne ed irsutismo (forma non classica). Queste ultime caratteristiche cliniche non differiscono molto da quelle che si osservano nelle pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico, irsutismo idiopatico o iperinsulinemia. Per tale motivo la forma non classica presenta maggiori difficoltà di diagnosi e spesso rimane misconosciuta.

In questi casi l'ACTH test, con dosaggio del 17OH-Progesterone, è essenziale per differenziare il deficit di 21-idrossilasi da altre forme di iperandrogenismo.

Nei soggetti in cui si sospetti la familiarità, nei membri di popolazioni ad alto rischio e nelle persone con caratteristiche fenotipiche o biochimiche deponenti per deficit di 21-idrossilasi, prima di una gravidanza è necessario un counselling genetico al fine di programmare uno screening prenatale. Nella coppia desidero-

sa di prole, se uno dei due genitori è affetto da sindrome adreno-genitale (classica o non classica), va eseguita la ricerca di mutazioni anche nel partner, vista l'elevata incidenza dell'eterozigosi nella popolazione italiana (1:9), che non presentano alcuna sintomatologia.

Allo stato attuale, il primo passo consiste, ancora, nell'esecuzione di ACTH test che permette di svelare forme non classiche, criptiche o ignote. Nel caso in cui i valori fossero indicativi per eterozigosi di deficit di 21-idrossilasi, è necessario eseguire l'analisi genetica. In base alla presenza di mutazioni in uno o in entrambi i partner, è possibile stabilire il rischio di una forma classica o non classica nel futuro nascituro e se è necessario eseguire la diagnosi prenatale.

La corteccia surrenalica si forma alla 4^a settimana di gestazione ed inizia a secernere steroidi alla 6^a-7^a settimana. La formazione dei genitali esterni invece avviene tra la 7^a e la 12^a settimana di gravidanza. La diagnosi prenatale va eseguita il più precocemente possibile, per instaurare la terapia sostitutiva, evitando così l'esposizione del feto 46XX ad elevati livelli di androgeni, con conseguente virilizzazione dei genitali esterni. I genitali interni (utero, tube e ovaia) invece si formano normalmente, in quanto non viene prodotto il fattore inibitorio mülleriano, che viene normalmente secreto dalle cellule del Sertoli e che determina la regressione dei dotti di Müller.

La diagnosi prenatale può essere eseguita mediante prelievo dei villi coriali all'8^a-9^a settimana di gestazione o sul liquido amniotico alla 12^a-13^a settimana. Quest'ultima procedura rappresenta un'alternativa al prelievo dei villi coriali, da eseguire nei casi in cui questo non sia possibile. In futuro sarà possibile estrarre il DNA fetale dal plasma materno, riducendo così la necessità di eseguire procedure invasive.

Nelle donne a rischio, la terapia sostitutiva va quindi iniziata entro la 9^a settimana di gesta-

zione, ancor prima della diagnosi prenatale, e va seguita fino al termine della gravidanza se il feto risulta essere 46XX affetto, altrimenti va sospesa. Il farmaco di scelta è il desametasone, in quanto si lega debolmente alla CBG materna e, a differenza dell'idrocortisone, non viene inattivato dalla 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi tipo 2 placentare. Il dosaggio ideale è di 20 μ g/kg/die, frazionato in tre dosi, intendendo il peso della donna prima della gravidanza.

Le donne che assumono la terapia corticosteroidica non presentano effetti collaterali duraturi: incremento ponderale, edema e strie rubre regrediscono alla sospensione della terapia. Non sono state riscontrate differenze in termini di ipertensione e diabete gestazionale nelle donne trattate e in quelle non trattate, ad eccezione di uno studio svedese che ha evidenziato un'incidenza maggiore di diabete mellito in donne trattate con desametasone. Non sono state riscontrate differenze neanche nei neonati, per quanto concerne peso, lunghezza e circonferenza cranica. Si è riscontrata solo una differenza di sesso, a favore delle femmine, nei bambini nati da madri affette da deficit di 21-idrossilasi rispetto al gruppo di controllo. La durata della gestazione e il tasso di aborti non differiscono nei due gruppi; la crescita postnatale rientra nella norma come anche lo sviluppo cognitivo e comportamentale. L'unica differenza di rilievo sarebbe di tipo caratteriale: i bambini nati da madri che hanno assunto la terapia sembrano essere più introversi, meno

socievoli e più timidi.

Sulla base degli studi eseguiti negli ultimi 20 anni, si può affermare che la diagnosi prenatale precoce e il conseguente trattamento, oltre ad essere sicuri sia per la madre che per il feto, rappresentano un importante esempio di prevenzione di una delle principali e più frequenti malformazioni congenite.

Bibliografia essenziale

1. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Upd* 2004,10: 469–85.
2. Trakakis E, Loghis C, Kassanos D. Congenital Adrenal Hyperplasia Because of 21-Hydroxylase Deficiency. A Genetic Disorder of Interest to Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol Surv* 2009, 64: 177-89.
3. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Molec Cell Endocrinol* 2009, 30: 192-6.
4. Nimkarn S, New MI. Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormone Res* 2007, 67: 53–60.
5. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008, 23: 1607–13.

Raccomandazioni

Nadia Cremonini

UOC di Endocrinologia – Ospedale Maggiore-Bellaria – Azienda Usl di Bologna

L'individuazione di mutazioni genetiche, responsabili dell'1% delle malattie ereditarie, ha un importante impatto clinico in quanto permette: 1) di confermare il sospetto diagnostico nel probando; 2) tramite lo screening genetico dei familiari, di individuare i portatori delle mutazioni, con conseguente screening biochimico

mirato per le patologie stesse, diagnosi più precoce, corretto approccio terapeutico e migliore outcome; 3) di individuare i soggetti non portatori di mutazione, che possono pertanto essere rassicurati e sollevati da periodici controlli; 4) di informare i pazienti (Pz) in età fertile della possibilità di effettuare il test genetico prenatale.

MEN 1 e iperparatiroidismo primario (IPTH1) – La sindrome MEN 1 è determinata dalla mutazione germinale del gene *MEN 1*, che codifica per un oncosoppressore, la proteina **menina**, ed è trasmessa con carattere autosomico dominante, ad elevata penetranza (prossima al 100% entro i 50 anni di età). Per la sindrome MEN 1 non è stata descritta una correlazione genotipo/fenotipo (diversamente da quanto evidenziato per la MEN 2) e ciò conferma l'osservazione clinica di eterogenea espressione tra membri della stessa famiglia affetti dalla sindrome e tra famiglie con la stessa mutazione.

L'analisi genetica permette di identificare i portatori asintomatici di una delle mutazioni: in questi soggetti l'evidenza biochimica di neoplasia può essere rilevata 10 anni prima della sua espressione clinica, permettendo un trattamento precoce. La sorveglianza clinica deve essere diretta in particolare alla precoce identificazione dei tumori endocrini potenzialmente maligni, responsabili della morbilità e mortalità della sindrome (carcinoide timico e bronchiale, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatina, tumori enteropancreatici non funzionanti). L'analisi genetica deve essere effettuata nei Pz con sospetto clinico di MEN 1, nel sospetto di forme atipiche di MEN 1, e nei parenti di Pz con MEN 1, iniziando dai parenti di primo grado. Nel caso in cui non sia possibile effettuare il test genetico o lo stesso non sia informativo, devono essere sottoposti a *screening* biochimico gli individui ad elevato rischio di essere portatori asintomatici ed i parenti di primo grado di un Pz con MEN 1. Per i bimbi di famiglie MEN 1 l'indicazione è di eseguire lo screening genetico entro i 10 anni.

L'IPTH1 solitamente si manifesta come patologia sporadica e più comunemente nella sesta decade; quando la diagnosi viene posta o in età infantile/adolescenziale o in un giovane adulto, allora deve essere considerata una forma familiare nell'ambito di una sindrome: MEN 1, MEN 2, Ipercalcemia ipocalciurica familiare/IPTH neonatale severo/IPTH neonatale/IPTH moderato autosomico dominante, sindrome IPTH-tumori della mandibola, IPTH primario isolato. Il sospetto di una forma fa-

miliare di IPTH1 si fonda su età di insorgenza, coinvolgimento di più ghiandole paratiroidi, associazione con altre patologie, anamnesi familiare: questi elementi ci devono guidare nella scelta del test genetico.

MEN 2 e feocromocitoma - Le MEN 2 sono sindromi rare, trasmesse con carattere autosomico dominante, determinate da mutazioni puntiformi del proto-oncogene RET (*REarranged during Transfection*), tutte caratterizzate da elevatissima penetranza del carcinoma midollare della tiroide (MTC).

Tutti i Pz con MTC, iperplasia delle cellule C parafollicolari, caratteri clinici di MEN 2, dovrebbero essere sottoposti ad analisi genetica per ricerca di mutazioni germinali RET, anche in assenza di anamnesi familiare di MEN 2. Il test RET dovrebbe includere gli esoni 10 e 11 (da effettuarsi per primi) e, se negativi, gli esoni 13, 14, 15 e 16.

Esiste una correlazione genotipo RET/fenotipo MEN 2, sia per quanto attiene l'associazione o no di feocromocitoma (FEO) e IPTH a MTC, sia per l'atteggiamento biologico di MTC, più aggressivo e ad insorgenza più precoce in MEN 2B > MEN 2A > FMTC. Questo aspetto peculiare ha una ricaduta clinica importante, in quanto guida il clinico sia nella strategia di follow-up dei Pz, sia nella tempistica di effettuazione di screening genetico nei familiari (entro il primo anno di vita per le mutazioni dei codoni 883, 918, entro i 3-5 anni per le altre mutazioni) e nella tempistica della tiroidectomia totale profilattica nei portatori di mutazione RET, che dovrebbe essere effettuata entro i 5 anni per la MEN 2A, entro i 6-12 mesi per la MEN 2B, entro i 5-10 anni per il FMTC (anche dopo i 10 anni secondo le Linee Guida British Thyroid Association 2007).

In caso di assenza di mutazioni RET, ma in presenza di elevato sospetto di forma familiare di MTC, va verificato che sia stato effettuato lo screening genetico completo, quindi valutata la ricerca di nuove mutazioni. In assenza di mutazioni RET e di mancanza di evidenza clinica di MTC familiare, la necessità di screening biochimico per i familiari non è definita.

Per quanto concerne il FEO, si presenta in

forma familiare non solo nelle MEN 2A e 2B (circa 50% dei Pz, bilaterale in circa il 50% dei casi), bensì anche nella sindrome di von Hippel-Lindau (10-20% dei Pz, frequentemente bilaterale), nella neurofibromatosi tipo 1 (1-5% dei casi) e nelle sindromi Paraganglioma(PGL)/FEO familiare, sostenute da mutazioni di 3 geni: SDHB, SDHC, SDHD. La sindrome PGL/FEO sostenuta da mutazione di SDHB ha un'alta percentuale di fenotipo maligno e possibile associazione con carcinoma renale.

L'indicazione e la scelta della sequenza di effettuazione dei test genetici deve essere guidata da:

1. età alla diagnosi (dopo i 50 anni la probabilità di forma familiare è molto bassa);
2. anamnesi familiare e/o coesistenza di altre patologie che indicano una sindrome;
3. bilateralità, multicentricità e forme recidivanti;
4. associazione con altre patologie maligne.

Deficit di 21 idrossilasi – Nell'iperplasia surrenalica congenita da deficit di 21OHlasi i genotipi guidano nel predire la severità della malattia, in quanto i diversi tipi di mutazione del gene CYP21A2 correlano con l'espressione clinica delle forme "classica" e "non classica".

Punto critico della diagnosi prenatale è la distinzione tra genotipi classici e non classici, al fine di stabilire la necessità di proseguire la terapia prenatale con desametasone nelle forme

classiche fino al termine della gravidanza, per ridurre la virilizzazione genitale, il rischio di attribuzione errata del sesso, e di effettuare plastica genitale non necessaria nelle bimbe affette. Il metodo diagnostico prenatale preferibile è il prelievo dai villi coriali piuttosto che l'amniocentesi, da effettuarsi tra l'8^a e la 9^a settimana di gestazione (l'amniocentesi tra 12^a-13^a settimana).

Chi sottoporre a test genetico prenatale?
1) Pz con forma classica, 2) Pz con forma non classica, 3) donne con storia familiare di forme severe.

In una coppia ove la donna sia affetta da deficit di 21OHlasi, prima della gravidanza è necessario escludere lo stato di portatore di mutazione nell'uomo: in caso di negatività, il bambino sarà portatore sano, se il partner è portatore di mutazione CYP21A2 in eterozigosi la coppia va edotta sull'importanza della terapia prenatale con desametasone, alla stessa stregua dei genitori eterozigoti che hanno già avuto un figlio con la malattia e che desiderano un'altra gravidanza.

Infine, ogni qualvolta si deve proporre un test genetico, si raccomandano incontri pre e post-test genetico tra clinico, ove possibile genetista, e paziente e/o familiari da sottoporre a test genetico, per illustrare in modo semplice e comprensibile le motivazioni del test e le decisioni cliniche conseguenti al risultato.

Simposi

18.30 - 19.45

Aula Rossa

*Feocromocitoma tra presente e futuro
(con il Club delle Unità di Endocrino-Chirurgia)*

Caso clinico

Salvatore Maria Corsello, Rosa Maria Paragliola e Alfredo Pontecorvi

UO di Endocrinologia – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SR, paziente maschio di 24 anni, giunge alla nostra osservazione a novembre 2007 per recente insorgenza di ipertensione arteriosa di grado severo, non responsiva a terapia polifarmacologica.

Nel 1996, per riscontro di elevati valori di calcitonina (CT 180 pg/ml), il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico in 2 tempi di tiroidectomia totale con svuotamento linfonodale. L'esame istologico ha confermato "carcinoma midollare della tiroide multifocale (pT4bN1b)". Per la persistenza di valori dosabili (~ 20 pg/ml) di calcitonina, il paziente è stato sottoposto a RMN del collo e del torace, a PET-TAC con ¹⁸FDG e a cateterismo venoso bilaterale di cava inferiore, cava superiore, giugulare e anonima, indicativi di localizzazione di malattia a livello linfonodale in sede mediastinica superiore sinistra. È stata pertanto intrapresa, per circa 3 anni, terapia con analoghi della somatostatina, con progressiva normalizzazione dei valori di calcitonina. Lo studio genetico ha evidenziato la presenza di una mutazione puntiforme (ATG → ACG) del proto-oncogene RET (cromosoma 10, esone 16, codone 918), non documentata nei familiari di primo grado.

Il paziente ha effettuato, a partire dal 1996 e in condizioni di normotensione, controlli laboratoristici per escludere la concomitante presenza di feocromocitoma: nel tempo si è documentato un progressivo incremento dei valori

di catecolamine, metanefrine e VMA urinarie, pur non evidenziandosi espansi in sede surrenalica alla RMN né iperaccumuli patologici in sede surrenalica alla scintigrafia con MIBG.

Giunto alla nostra osservazione, il paziente ha eseguito rivalutazione clinica, strumentale e laboratoristica. L'ecografia del collo è risultata sostanzialmente nella norma, ad eccezione di linfoadenopatia di circa 2 cm in sede laterocervicale sinistra, ad ecostruttura disomogenea. I valori di calcitonina e CEA sono risultati nella norma (CT 5.4 pg/ml; CEA 1.6 ng/ml). La funzione tiroidea e la calcemia hanno confermato l'adeguatezza della terapia con levotiroxina e calcitriolo. Il monitoraggio pressorio ha confermato l'ipertensione arteriosa di grado estremamente severo, scarsamente responsiva alla terapia farmacologica domiciliare con doxazosina (8 mg/die) e atenololo (100 mg/die), che, in diverse rilevazioni, ha raggiunto i valori di 240/160 mmHg, con evidenza ecocardiografica di iniziale dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra.

Gli esami di laboratorio hanno documentato: adrenalina urinaria 27.6 µg/24h (vn 2-22), noradrenalina urinaria 120 µg/24h (vn 12-86), metanefrina urinaria 3099 µg/24h (vn 50-240); normetanefrina urinaria 1272 µg/24h (vn 90-445); dopamina urinaria 546.0 µg/24h (vn 65-400); acido vanilmandelico urinario 15.3 mg/24h (vn 2-7); acido omovanillico urinario 15.0 mg/24h (v.n. 1-8). Nella norma il dosag-

gio di cortisolemia, ACTH e cortisolo nelle urine delle 24 ore. La valutazione dell'asse dei mineralcorticoidi ha evidenziato elevatissimi valori di reninemia sia in clino che in ortostatismo (rispettivamente 206 $\mu\text{UI/ml}$ e 236.8 $\mu\text{UI/ml}$), con valori sostanzialmente nella norma di aldosteronemia (138 pg/ml e 193 pg/ml). Il doppler delle arterie renali ha evidenziato un aumento delle resistenze dell'arteria renale sinistra nel tratto esplorabile.

La RMN addome ha documentato la presenza di due noduli in sede surrenalica destra, delle dimensioni rispettivamente di 16 e 18 mm, e di due noduli del surrene sinistro, uno in corrispondenza del labbro mediale di circa

10 mm e l'altro del labbro laterale di circa 15 mm. In corrispondenza del terzo medio del rene destra si è evidenziata una lesione nodulare, delle dimensioni di circa 20 x 20 mm, iperintensa nelle sequenze pesate in T2, con evidente area lineare ipointensa nel contesto e pattern a "ruota dentata"; dopo mdc si evidenzia enhancement centrale "a zolle", progressivo e disomogeneo dopo gadolinio. La lesione renale è stata interpretata, in corso di prima ipotesi radiologica, come oncocitoma, pur non potendosi con certezza escludere la natura maligna.

La diagnosi finale è stata chiarita solo dopo l'esame istologico ottenuto dopo l'intervento di nefrectomia destra e surrenectomia bilaterale.

Inquadramento biochimico tradizionale e pitfalls diagnostici

Lino Furlani

UO Endocrinologia, Ospedale S Cuore, Negrar (VR)

Il Feocromocitoma è una neoplasia neuroendocrina (a cellule cromaffini), solitamente di natura benigna (80-95% dei casi), che secreta autonomamente catecolamine (Norepinefrina, Epinefrina e, più raramente, Dopamina). Sebbene di raro riscontro (prevalenza 0.05% della popolazione non selezionata e 0.1-0.6% degli ipertesi), questa patologia deve essere tenuta presente nella diagnosi differenziale dell'ipertensione arteriosa, nella valutazione dell'"incidentaloma" surrenalico, delle aritmie, dei disordini psichiatrici (crisi di panico) e nel follow-up di specifiche malattie genetiche (MEN tipo II, malattia di Von Hippel-Lindau, Neurofibromatosi tipo 1, paraganglioma carotideo familiare).

Non riconoscere un Feocromocitoma può portare a gravi conseguenze per la salute, anche fatali, per cui la ricerca del test biochimico più affidabile assume rilevanza fondamentale. Il problema principale della diagnosi di laboratorio di questa patologia è rappresentato dall'elevata incidenza di "falsi positivi", che, pur riducendo il rischio di misconoscere una patologia così grave, pongono dubbi interpretativi che richiedono la ripetizione di tests biochimici e

di conferma: è stato calcolato che per ogni paziente con Feocromocitoma vengono "arruolati" altri 30 "falsi positivi".

La ricerca biochimica è mirata a dimostrare l'eccessiva produzione di Catecolamine, e dei loro metaboliti. Classicamente la determinazione delle *Catecolamine* libere (Adrenalina e Noradrenalina) nelle urine delle 24 ore e del loro metabolita Acido Vanilmandelico rappresenta tuttora per molti laboratori il metodo standard per l'inquadramento biochimico del Feocromocitoma. Meno diffusa è la valutazione plasmatica delle Catecolamine. "*Falsi negativi*" si possono avere per errata o incompleta raccolta delle urine da parte del paziente, per la secrezione episodica delle Catecolamine e per la loro breve emivita plasmatica. Per contro "*falsi positivi*" sono indotti da alimenti e additivi alimentari, farmaci, stress psicofisico (per attivazione del sistema nervoso simpatico).

L'aver dimostrato che le cellule cromaffini del Feocromocitoma esprimono l'attività enzimatica COMT (Catechol-O-Methyltransferase), che metabolizza le Catecolamine in Metanefrine, ha migliorato la diagnosi biochimica di questa

patologia. La determinazione delle **Metanefrine** frazionate (Normetanefrina e Metanefrina) è da preferire alla valutazione delle Catecolamine, perchè le Metanefrine vengono secrete in modo continuo ed hanno una più lunga emivita plasmatica (con minor incidenza di “falsi negativi”) ed inoltre sono meno sensibili all’interferenza prodotta dalle Catecolamine secrete dal Sistema Nervoso Simpatico. Anche la determinazione delle Metanefrine, comunque, può restituire risultati “**falsi positivi**” in presenza di pazienti fortemente stressati, affetti da cardiopatia congestizia, per mancata osservanza del clinostatismo (per le determinazioni plasmatiche) e, soprattutto, per interferenza farmacologica (soprattutto per le Metanefrine urinarie): Antidepressivi tricyclici, Bloccanti il recettore adrenergico, Fenossibenzamina, Paracetamolo, I-MAO, L-DOPA, Simpaticomimetici.

Nei casi dubbi, caratterizzati da una moderata elevazione delle Catecolamine e/o delle Metanefrine, possono rendersi necessari tests di

conferma, rappresentati dal test con Clonidina e dal test con Glucagone. Quest’ultimo, per la sua potenziale pericolosità (crisi ipertensive gravi), non è consigliato, mentre il **test con Clonidina** può essere effettuato con lo scopo di distinguere i “falsi positivi” dai “veri positivi”, soprattutto per escludere l’effetto interferente delle Catecolamine prodotte dal sistema simpatico. Limite del test è la sua ridotta sensibilità (66%): la soppressione della Noradrenalina (o della Normetanefrina) post Clonidina tende ad escludere la diagnosi di Feocromocitoma, mentre la mancata soppressione non ne conferma la presenza ma ne rafforza il sospetto.

La determinazione della **Cromogranina “A”** rappresenta un test di seconda linea nei pazienti con incremento della secrezione delle Catecolamine/Metanefrine: è dotato di elevata sensibilità ma minor specificità delle Metanefrine nella diagnosi di Feocromocitoma. L’assunzione di farmaci “Inibitori di pompa protonica” è causa di “**falsi positivi**”.

TEST DIAGNOSTICI PER IL FEOCROMOCITOMA		
TEST	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
Catecolamine urinarie	83%	88%
Metanefrine urinarie totali	76%	94%
Catecolamine + Metanefrine urinarie	90%	98%
Acido vanilmandelico urinario	63%	94%
Catecolamine plasmatiche	85%	80%
Metanefrine plasmatiche	99%	89%

Conclusioni. Secondo le attuali evidenze scientifiche, la determinazione delle metanefrine frazionate, nel plasma o nelle urine, rappresenta il miglior test di “ingresso” nella diagnosi biochimica del Feocromocitoma. Non esiste ancora consenso circa la preferenza per il test su plasma o urine. In caso di positività del test, considerare che potrebbe trattarsi di un “falso – positivo”, per cui vanno esclusi fattori interferenti (farmaci, alimenti, attivazione del sistema simpatico). Nei casi dubbi, ripetuta la determinazione delle metanefrine, urinarie o plasmatiche, è consigliato procedere al test di soppressione con Clonidina. La Cromogranina

“A” (escludendo l’assunzione di PPI), quale marker di tessuto cromaffine, è da considerarsi indagine di secondo livello in presenza di aumentati livelli di Metanefrine.

Bibliografia essenziale

1. Pacak K, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3: 92-102.
2. Whiting MJ, et al. Advances in Biochemical Screening for Phaeochromocytoma using Biogenic Amines. *Clin Biochem Rev* 2009, 30: 3-17.

Indagini strumentali: quali innovazioni?

Alberto Roghi

Cardiologia, Ospedale Niguarda, Milano

TAC ed MR. La diagnostica tradizionale del feocromocitoma prevede, dopo l'inquadramento clinico-anamnestico, l'esecuzione di esami biochimici per la determinazione delle catecolamine plasmatiche e delle metanefrine urinarie e la conferma del sospetto diagnostico con test di imaging morfologici con TAC multistrato o RM. La sequenza del percorso diagnostico può essere invertita nei non rari casi di incidentaloma, quando il sospetto feocromocitoma viene evidenziato nel corso di un test di imaging eseguito per altri motivi. Questo percorso diagnostico è estremamente efficace e relativamente poco costoso, con una accuratezza diagnostica compresa tra 80 e 90%.

Imaging funzionale. Il feocromocitoma ed i paragangliomi extra-surrenali esprimono sulla superficie cellulare sistemi di trasporto delle catecolamine (norepinephrine transporters, NT), attraverso i quali le catecolamine vengono introdotte all'interno della cellula ed immagazzinate in vescicole. La metaiodioibenzilguanidina (MIBG) viene captata attraverso il NT analogamente alla noradrenalina e per tale proprietà viene impiegata da anni nella diagnostica dei feocromocitomi, con traccianti come ^{131}I -MIBG e più recentemente con ^{123}I -MIBG, che presenta caratteristiche più favorevoli all'imaging con SPECT e consente un'eccellente accuratezza diagnostica.

Il 20% dei tumori secernenti catecolamine ha localizzazioni extrasurrenali o caratteristiche di malignità con manifestazioni metastatiche sistemiche. Sono state sviluppate tecniche di imaging diagnostico con traccianti specifici per il fenotipo adrenergico dei vari tipi di paragangliomi, per visualizzare le localizzazioni surrenali ed extrasurrenali e le eventuali metastasi.

SPECT. I traccianti storicamente più importanti sono rappresentati da ^{123}I -MIBG, che consente l'imaging del surrene con SPECT e

nel caso di metastasi può identificare quelle potenzialmente sensibili al trattamento con ^{131}I -MIBG. La SPECT con $^{123/131}\text{I}$ deve prevedere l'acquisizione tardiva a 24-48 h con una accuratezza diagnostica dell'80-85%. La SPECT con traccianti per i recettori della somatostatina utilizza ^{111}In -Octreoscan e si è rivelata utile nell'identificazione di metastasi dei paragangliomi che esprimono questi recettori. L'accuratezza diagnostica per i feocromocitomi surrenali e per i paragangliomi benigni si è rivelata inadeguata.

PET. L'avvento della PET ha permesso lo sviluppo di traccianti come ^{18}F -FDG (che ha il vantaggio di essere utilizzabile anche senza ciclotrone) per lo studio del metabolismo glucidico, che si è rivelato molto efficace nella valutazione delle metastasi di paragangliomi familiari, come quelli da deficit di succinato-deidrogenasi (SDH). Il deficit enzimatico di questo enzima mitocondriale induce lo shift verso la glicolisi anaerobia. Sono riconosciute finora almeno quattro subunità differenti di questo enzima, con fenotipi caratterizzati da diversi gradi di malignità, ben valutabili con ^{18}F -FDG. Sono stati recentemente proposti traccianti prodotti con il ciclotrone (e quindi di accessibilità limitata e costi elevati) per l'imaging dei feocromocitomi e dei paragangliomi, che utilizzano aminoacidi come la ^{18}F diidrossifenilalanina (DOPA), che viene decarbossilata a fluoro-dopamina (^{18}F -FDA) e come tale inglobata nelle vescicole intracellulari. L'accuratezza diagnostica di questi traccianti è ritenuta superiore a quella della scintigrafia con ^{123}I -MIBG (90-100%). Un vantaggio ulteriore, rispetto allo ^{123}I -MIBG, è rappresentato dal mancato uptake del surrene normale con netta riduzione dei falsi positivi. Nel feocromocitoma della sindrome di von Hippel-Lindau la mancata attività della metiltransferasi induce la produzione della sola dopamina, ben identifi-

cata con ^{18}F -FDA. Nelle sindromi tipo MEN 2 è stato proposto l'impiego, oltre alla tradizionale SPECT con ^{123}I -MIBG, della PET con ^{18}F -FDA. L'esiguità delle casistiche finora raccolte non consente indicazioni cliniche al di fuori del contesto sperimentale. È di recente introduzione l'impiego di analoghi della somatostatina ^{68}Ga -DOTATOC e DOTANOC, che trovano impiego nell'imaging delle metastasi dei paragangliomi familiari maligni. L'impiego di questi nuovi traccianti è ancora sperimentale ed è limitato ai centri di maggiore competenza.

RM cardiaca. Nei tumori secernenti adrenalina e dopamina l'iperstimolazione dei beta-recettori può dar luogo ad ipotensione arteriosa, effetto inotropo negativo miocardico e quadro di shock cardiogeno. Gli elevati livelli delle catecolamine plasmatiche provocano danni di ordine biochimico e strutturale del miocardio, con quadro di miocardite adrenergica. L'esordio con quadro di shock cardiogeno da miocardite adrenergica è relativamente raro e rappresenta una temibile complicazione del feocromocitoma. Gli equivalenti anatomo-patologici consistono in bande di contrazione necrotica dei miociti, degenerazione focale con infiltrato flogistico, ispessimento della tunica media dei rami coronarici di calibro piccolo e medio associato a quadro di fibrosi interstiziale. La RM cardiaca è in grado di individuare accu-

ratamente le aree di miocardite, con sequenze che evidenziano le aree di edema-flogosi del miocardio (sequenze STIR, short-tau inversion recovery-T2 pesate). Inoltre, con l'utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico a base di gadolinio, si evidenziano le aree di incrementato enhancement intramiocardico, che corrispondono alle aree di miocardite. Il significato prognostico dell'imaging con RM in corso di miocardite adrenergica è ancora in fase di valutazione. La valutazione sistematica di questi pazienti nel corso del follow-up post-chirurgico consentirà una migliore comprensione del remodeling ventricolare post-miocarditico.

Bibliografia essenziale

1. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol* 27-5-2009, in press.
2. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, et al. ^{18}F -DOPA PET is superior to conventional imaging with ^{123}I -MIBG scintigraphy, CT, and MRI in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrin Metab* 2009, 21 July, in press.
3. Westaby S, Shahir A, Sadler G, et al. Mechanical bridge to recovery in pheochromocytoma myocarditis. *Nat Rev Cardiol* 2009, 6: 482-7.

Chirurgia: quali progressi?

Marco Boniardi

SC di Chirurgia e Laparoscopia Ospedale Niguarda Ca' Granda – Milano

La terapia chirurgica costituisce attualmente l'unica possibilità di cura radicale del feocromocitoma. Grazie alla disponibilità di strumenti chirurgici specifici, negli ultimi decenni sono state messe a punto tecniche che hanno rivoluzionato le modalità di trattamento di questa affezione. Dalla prima **surrenalectomia laparoscopica** nel 1996 ad opera di Michel Gagner, l'approccio mini-invasivo si è progressivamente imposto come il *gold standard* nel trattamento

chirurgico delle affezioni benigne del surrene. Dopo un'iniziale diffidenza, legata al timore che le manipolazioni laparoscopiche potessero aggravare l'instabilità pressoria intraoperatoria, l'esperienza ormai decennale di molti Centri ha confermato che anche per il feocromocitoma la chirurgia mini-invasiva è in grado di garantire gli stessi risultati della chirurgia "open" in termini di mortalità e morbilità, offrendo notevoli vantaggi rispetto alle tecniche tradizionali.

Questi sono rappresentati da significativa riduzione del dolore post-operatorio, più rapida ripresa dell'alimentazione e della canalizzazione intestinale, dimissione più precoce, migliore risultato estetico (3-4 incisioni di 1 cm) e minor rischio di sviluppare laparocele, complicanza non infrequente dopo le ampie laparotomie sottocostali necessarie nella surrenalectomia tradizionale. L'intervento laparoscopico è controindicato solo nei feocromocitomi di grosse dimensioni (diametro > 10 cm) e soprattutto nelle lesioni con sospetto di malignità, per il rischio, in caso di effrazione della lesione, di diffondere cellule tumorali nella cavità addominale per effetto della insufflazione dei gas. Nei feocromocitomi di diametro > 10 cm la tecnica laparoscopica può essere comunque utilizzata nella fase preliminare di isolamento e mobilizzazione della massa, consentendo di completare l'intervento con una laparotomia "di minima" per il controllo del peduncolo vascolare.

La surrenalectomia laparoscopica può essere condotta per via antero-laterale transperitoneale o per via posteriore retroperitoneale. La **via transperitoneale**, più amata dai Chirurghi generali, richiede 4 piccole incisioni per il surrene di destra, 3 per quello di sinistra e consente di asportare neoformazioni anche di grandi dimensioni. La **via retroperitoneale**, privilegiata dagli Urologi, viene più spesso utilizzata nei feocromocitomi di piccole dimensioni e nei pazienti già sottoposti a procedure chirurgiche addominali, nei quali le aderenze post-operatorie possono talvolta rendere impossibile l'intervento laparoscopico. Un'indicazione elettiva all'impiego della via posteriore è costituita dalla surrenalectomia bilaterale, per il vantaggio di utilizzare la posizione prona del paziente sul letto operatorio per entrambe le procedure.

Recentemente è stata proposta dal chirurgo tedesco MK Walz una nuova tecnica definita SARA (**Single Access Retroperitoneoscopic Adrenalectomy**), che consente di eseguire la surrenalectomia per via posteriore con una sola incisione cutanea di 2 cm in sede lombare per l'introduzione, attraverso il trocar, degli strumenti chirurgici (videocamera e dissettore/coagulatore). Il numero dei casi trattati è anco-

ra limitato, ma i risultati ottenuti sono estremamente positivi, non solo per la cosmesi, ma soprattutto per la quasi completa assenza di dolore post-operatorio e per l'immediata ripresa delle funzioni digestive e dell'attività motoria.

Un ulteriore progresso nella chirurgia laparoscopica dei surreni si è osservato con l'impiego del **Robot**, strumento di alta tecnologia, disponibile, per i costi elevati, solo in Centri specializzati. I vantaggi di questa strumentazione sono rappresentati da un miglioramento della visione, che da bidimensionale diventa tridimensionale, e dalle caratteristiche degli strumenti chirurgici, muniti di uno snodo distale che permette un loro orientamento in ogni direzione, entro 7 gradi di libertà. Queste proprietà offrono al chirurgo la possibilità di compiere gesti molto "fini", accurati, estremamente precisi, particolarmente utili nella fase più delicata dell'intervento, la preparazione e la sezione dei peduncoli vascolari.

Sempre nell'ottica di interventi chirurgici meno demolitivi, nel trattamento del feocromocitoma vengono oggi attuati anche interventi conservativi, di exeresi parziale della ghiandola ("**adrenal sparing**"): questa scelta è giustificata dalle caratteristiche di benignità della neoplasia in più del 90% dei casi, e dalla constatazione che il feocromocitoma presenta spesso un evidente piano di clivaggio dalla parte corticale sana, lungo il quale è in genere agevole attuare la separazione chirurgica delle due entità. L'**adrenal sparing** trova una precisa indicazione nelle forme bilaterali, familiari o sporadiche, nelle quali la conservazione di una porzione anche piccola della corticale evita al paziente la terapia sostitutiva definitiva.

Il futuro della chirurgia surrenalica appare sempre più strettamente legato al progresso tecnologico ed al perfezionamento della strumentazione laparoscopica. La ricerca si è posta l'obiettivo di rendere l'insulto chirurgico sempre meno traumatico, meglio tollerato dal paziente. In questa prospettiva, un modello chirurgico, per il momento realizzato solo su modelli sperimentali animali e sul cadavere, prevede l'applicazione per la surrenalectomia della **NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery)**, tecni-

ca chirurgica che utilizza gli orifizi naturali per l'introduzione degli strumenti chirurgici, senza ricorrere ad incisioni cutanee. Con questa tecnica è stata eseguita presso il Centro di Strasburgo la surrenalectomia retroperitoneale transvaginale. I risultati di questi studi sembrano incoraggianti, ma non ancora sufficienti per accogliere questa metodica nella pratica clinica.

Bibliografia essenziale

1. Adler JT, Meyer-Rochow GT, Chen H, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future direction. *The Oncologist* 2008, 13: 779-93.
2. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol* 2007, 3: 92-102.
3. Walz MK, Alesinac PF. Single access retroperitoneoscopic adrenalectomy (SARA). One step beyond in endocrine surgery. *Lang Arch Surg* 2009, 394: 447-50.
4. Hyams ES, Stifelman MD. The role of robotics for adrenal pathology. *Curr Opin Urol* 2009, 19: 89-96.
5. Allemann P, Perretta S, Marescaux J. Surgical access to adrenal gland: the quest for a "no visible scar" approach. *Surg Oncol* 2009, XX: 1-7.

Aula Blu 1

Rene e sindrome metabolica: prevenzione della malattia cardiovascolare

Caso clinico

Vincenzo Novizio

Napoli

Rene e sindrome metabolica

Raffaele Volpe

Sezione di Endocrinologia, Ospedale Cardarelli, Napoli

L'insulino-resistenza (caratterizzata da concentrazioni plasmatiche molto elevate di insulina) gioca un ruolo patogenetico molto importante in ciascuna delle componenti della sindrome metabolica, molto comune in tutti i paesi, la cui prevalenza è prevista in continua ascesa per il prossimo futuro, insieme ad un rapido incremento della prevalenza dell'obesità.

Per molti anni sono stati pochi i dati relativi al rapporto tra sindrome metabolica e rischio di sviluppare alterazioni renali. Recenti studi dimostrano che i pazienti con sindrome metabolica hanno un alto rischio di sviluppare microalbuminuria e/o insufficienza renale di vario grado.

Nello studio NHANES III, venne valutato l'impatto epidemiologico della sindrome metabolica in 8814 adulti di età > 20 anni; la prevalenza in questa popolazione risultò pari a circa il 24% (5% nei normo-peso, 22% nei sovrappeso, 60% negli obesi).

Come la sindrome metabolica anche l'insufficienza renale cronica (CKD) è in continua ascesa, rappresentando un problema di grande rilevanza per la salute pubblica. Una recente analisi su un campione di cittadini americani largamente rappresentativo, valutato tra il 1999 e il 2000, evidenziò la prevalenza di insufficienza renale moderata/severa (definita come GFR 15-59 ml/min/1.73 m²) del 4.4 %, mentre la prevalenza della forma leggera (GFR 60-89 ml/min/1.73 m²) fu del 36.3 %. La CKD è spesso caratterizzata da una progressione verso insufficienza renale terminale, condizione che richiede la terapia dialitica. Inoltre la CKD è un fattore di rischio maggiore per malattia cardiovascolare, che aumenta col progredire dell'insufficienza renale.

Dati estratti dal NHANES III hanno dimostrato che microalbuminuria e CKD (CFR < 60 ml/min/1.73 m²) sono significativamente più elevate nei pazienti con sindrome metabo-

lica e che il rischio per eventi cardiovascolari aumenta progressivamente con l'aumentare del numero delle componenti della sindrome stessa presenti in ogni paziente.

Molti lavori indicano anche che l'obesità (il principale componente della sindrome metabolica) è un fattore indipendente nel determinare disfunzione renale. Un'analisi multivariata, condotta da Chen nel 2005, mostrò che il rischio di ammalare di insufficienza renale fu maggiore del doppio in pazienti con incremento della circonferenza vita, ad indicare che l'obesità può essere un fattore di rischio indipendente per CKD. In un largo campione di pazienti giapponesi il rischio di sviluppare grave insufficienza renale è risultato significativamente più alto in uomini che avevano BMI elevato, anche dopo i vari aggiustamenti per ipertensione arteriosa e proteinuria. In pazienti obesi è stata spesso descritta una glomerulopatia caratterizzata da glomerulosclerosi focale segmentale, anche in assenza di altre definite glomerulopatie primarie e secondarie. Tali alterazioni glomerulari sono state definite "glomerulopatia collegata all'obesità". Sebbene i meccanismi che legano obesità e danno renale non siano stati ancora completamente spiegati, si può affermare che molte citochine infiammatorie secrete dal tessuto adiposo (leptina, IL-6, TNF- α e adiponectina) possono essere coinvolte nel promuovere il danno renale. In particolare, gli alti livelli plasmatici di leptina osservati nell'obesità possono predisporre alla glomerulosclerosi, come risultato di up-regulation di TGF- β . Inoltre, altri fattori legati all'obesità (emodinamici, iperlipidemia, eccesso di riassorbimento di sodio, attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso simpatico, compressione fisica dei reni da parte del tessuto adiposo) possono portare ad una complessa interazione tra forze fisiche intrarenali, fattori neuroumorali e mediatori locali (fattori di crescita e citochine),

in grado di causare incremento della filtrazione glomerulare, proliferazione di cellule glomerulari, accumulo di matrice ed infine glomerulosclerosi e perdita di nefroni. ***“I pazienti con sindrome metabolica hanno un aumentato rischio di sviluppare insufficienza renale di vario grado che a sua volta può aggravare un rischio cardiovascolare già esistente”.***

Bibliografia essenziale

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001, 285: 2486–97.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002, 287: 356–9.
3. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 2003, 163: 427–36.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004, 351: 1296–305.
5. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. Ann Intern Med 2004, 140: 167–74.

Nuove frontiere della farmacologia del RAAS

Silvio Settembrini

Diabetologia, ASL NA 1 - Distretto 46, Napoli

La Farmacologia clinica del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone a partire dagli anni '80 ha conseguito fondamentali risultati nella prevenzione e cura delle complicanze del rischio cardiovascolare, e costituisce oggi una pietra miliare della moderna terapia medica, avendo ridotto sensibilmente mortalità e morbidità.

Gli ACE-Inibitori inizialmente, i Sartani poi, e gli Inibitori Selettivi della Renina oggi, insieme agli Antagonisti Recettoriali dell'Aldosterone, sono importanti risorse nella gestione del danno d'organo. In realtà, ciò che ha notevolmente allargato i nostri orizzonti terapeutici sono le nuovissime acquisizioni in tema di fisiologia, fisiopatologia e fisiofarmacologia del RAAS. Esso è sostanzialmente un sistema endocrino, paracrina ed autocrino con funzioni complessive, non solamente di controllo omeostatico del sistema cardiovascolare, ma anche di

tipo più generalmente metabolico, e di modulazione ubiquitaria di popolazioni cellulari. È pertanto un sistema complesso di regolazione, i cui pathway sono solo in parte conosciuti, ma che vedono nei recettori AT1 e AT2 dell'Angiotensina II, nel recettore AT4/IRAP per l'Angiotensina IV, nel recettore MAS per l'Angiotensina 1-7, nel recettore della Renina e negli Enzimi di conversione ACE 1 ed ACE 2 i principali modulatori di bilanciamento del sistema stesso. Del tutto recentemente si è acquisita la nozione dell'effetto “beyond pressure” delle varie classi di farmaci del RAAS. Si tratta del prodotto di un'interferenza del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone sull'iperattivazione autocrino-paracrina d'organo, con conseguente protezione progressivamente crescente all'aumentare della posologia del farmaco utilizzato ed impatto positivo sui meccanismi dell'insulino-resistenza e del rimodellamento vascolare. Pertanto, dalla

combinazione strategica dei farmaci del RAAS, ACE-Inibitori, Sartani, Inibitori Selettivi della Renina, ed Antagonisti Recettoriali dell'Aldosterone, si potranno sviluppare nuove potenzialità nella gestione del Rischio Cardiovascolare Globale e della Sindrome Metabolica.

Bibliografia essenziale

1. Montecucco F, Pende A, Mach F. The Renin-Angiotensin System Modulates Inflammatory Processes in Atherosclerosis: Evidence from Basic Research and Clinical Studies. *Med Inflamm* 2009, Article ID 752406.
2. Bomback AS, Toto R. Dual blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: beyond the ACE inhibitor and Angiotensin-II receptor blocker combination. *Amer J Hypert* 2009, 22: 1032-40.
3. Ram CV. Direct inhibition of renin: a physiological approach to treat hypertension and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2009, 5: 453-65.
4. Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: expectations and reality. *Biochem Pharmacol* 2009, 78: 933-40.
5. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5: 459-64.

Aula Blu 2

Diagnostica neuroradiologica delle malattie ipotalamo-ipofisarie

Il clinico chiede

Roberto Attanasio

Pituitary Unit, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; Neuroendocrinologia, Ospedali Riuniti Bergamo; Università di Milano

Le immagini neuroradiologiche, fondamentali per la diagnostica delle malattie della regione ipotalamo-ipofisaria, risultano talvolta di difficile lettura per il clinico, soprattutto se non ha la possibilità di un confronto quotidiano con il neuroradiologo.

Avendo a disposizione TC e RM, quando è necessario chiedere l'una o l'altra? Quali sono indicazioni, vantaggi e svantaggi delle 2 diverse metodiche? Chiederle entrambe è uno spreco di risorse o forniscono informazioni complementari?

Tutti siamo coscienti dei rischi insiti nell'utilizzo dei mezzi di contrasto iodati e in ogni struttura sono state sviluppate prescrizioni precise sull'esecuzione di esami preliminari per diminuire il rischio per il paziente e protegge-

re il medico da conseguenze di tipo legale. Il contrasto per RM con Gadolinio viene invece comunemente considerato innocuo e solo in gravidanza ne viene abitualmente sconsigliato l'uso. Ma questo è un comportamento sicuro? Esiste una tossicità o una possibile intolleranza anche per il Gadolinio? Come depistare i casi a rischio?

L'ipofisi del soggetto non affetto da patologia ipofisaria si visualizza sempre allo stesso modo? O esistono delle varianti della norma? Come si distinguono tali varianti dai quadri patologici?

Come si presentano alla RM gli adenomi ipofisari? È solo un problema di dimensioni o cambia la struttura? La diagnostica per immagini può indirizzare il clinico alla diagnosi funzio-

nale, distinguendo una lesione ipersecernente da una di riscontro “incidentale”? Sarebbe in particolare utile nel caso dell’ipercortisolismo ACTH-dipendente avere una tecnica di imaging che consenta di distinguere il microadenoma ipofisario ACTH-secernente dall’incidentale: esiste? è attendibile? è ampiamente disponibile?

Trovare una lesione della regione ipotalamo-ipofisaria non equivale automaticamente alla diagnosi di adenoma: quali caratteristiche della lesione (localizzazione, rapporti, dimensioni, estensione, invasione, struttura, presa di contrasto, differenza fra le diverse sequenze) consentono di indirizzare verso l’adenoma piuttosto che verso il craniofaringioma, il meningioma, l’aneurisma, il granuloma, la metastasi, ecc?

Una volta che la diagnosi di adenoma è stata posta (con tutte le metodiche cliniche, bio-

chimiche e di diagnostica per immagini disponibili), come va seguito il paziente nel tempo in un’ottica di ottimizzazione clinica e di gestione oculata delle risorse? La diagnostica per immagini aggiunge qualcosa al “buonsenso” clinico e alle metodiche di laboratorio? In particolare dopo un intervento neurochirurgico, quando è opportuno controllare le immagini e come distinguere la persistenza di una lesione patologica da una “normale” evoluzione cicatriziale?

La sessione odierna, mettendo a confronto clinici e specialisti di diagnostica sull’interpretazione di immagini reali, consentirà ad entrambe le componenti di imparare dall’esperienza dell’altra e sottolineerà la necessità di un’interazione quotidiana: il clinico senza immagini è disarmato, ma il neuroradiologo non può leggere correttamente immagini che non siano inserite in un contesto clinico di cui deve essere informato.

Il neuroradiologo risponde

Paola Doneda, Regina Barbò*

*Neuroradiologia, Ospedale Niguarda, Milano; *Neuroradiologia, Istituto Humanitas-Gavazzeni, Bergamo*

Le indagini neuroradiologiche giocano un ruolo fondamentale nella diagnosi delle malattie ipotalamo-ipofisarie, imprescindibile tuttavia dall’inquadramento in un preciso contesto clinico.

Gli adenomi ipofisari costituiscono circa il 90% della patologia riscontrata a livello della regione sellare-parasellare.

Possiamo distinguere in due fondamentali gruppi le situazioni cliniche in cui viene richiesta un’indagine neuroradiologica.

Sospetto di macrolesione ipofisaria: insufficienza adenoipofisaria, alterazioni del campo visivo, cefalea. Le risposte che il neuroradiologo fornisce al clinico sono quelle di confermare l’esistenza di una massa sellare, di definirne i rapporti anatomici con le strutture vicine, di fornire la più probabile diagnosi di natura e le possibili diagnosi differenziali. Trattandosi di

valutazioni che più spesso avvengono in regime di urgenza, la Tomografia Computerizzata (TC) è l’indagine di scelta, seguita in un secondo tempo dalla Risonanza Magnetica (RM).

Sospetto di microlesione ipofisaria: sindrome da ipersecrezione ormonale. Scopo dell’indagine neuroradiologica è la dimostrazione della lesione causale, più frequentemente un microadenoma, meglio visualizzabile mediante l’esecuzione di una RM.

Esiste, al contrario, la possibilità di un riscontro radiologico “incidentale” di lesione ipofisaria. È necessario innanzitutto che il neuroradiologo distingua tra quadri patologici veri e propri e quadri che si discostano dalla norma, ma che costituiscono variazioni fisiologiche legate principalmente a sesso ed età. Sugerirà poi una valutazione clinica dalla quale dipenderà l’eventuale prosecuzione delle indagini neuroradiologiche.

Sebbene la TC mantenga un ruolo fondamentale in regime di urgenza, la RM eseguita secondo precisi protocolli (magnete 1.5 T; sezioni sottili; somministrazione e.v. di mezzo di contrasto –mdc-) costituisce la modalità diagnostica di prima scelta nella valutazione della regione sellare-parasellare.

Le controindicazioni all'esecuzione dell'esame di RM sono note e limitate principalmente a pazienti portatori di pace-maker e altri dispositivi protesici o terapeutici incompatibili con il campo magnetico; in caso di gravidanza l'esame è sconsigliato nel primo trimestre e la sua esecuzione deve essere sempre valutata in termini di rischio-beneficio (esame insostituibile con altre metodiche) e deve essere sempre ottenuto un consenso informato.

Precauzioni introdotte più di recente vengono prese riguardo all'utilizzo di mdc paramagnetico, da evitarsi in gravidanza e in quei pazienti affetti da insufficienza renale grave (rischio di sviluppo di Fibrosi Sistemica Nefrogenica); è quindi necessario eseguire preventivamente una valutazione dei livelli ematici di creatinina.

In quei pazienti che non possono essere sottoposti a RM si può ottenere un'indagine di buona qualità mediante TC multi-strato, con tecnica volumetrica e somministrazione di mdc iodato.

La TC mantiene un ruolo complementare alla RM per la ricerca di componenti lesionali calcifiche nella diagnosi di specifiche patologie (quali ad es. il craniofaringioma) o per una valutazione precisa delle strutture ossee del basicranio in previsione di un intervento chirurgico.

La RM è in grado di visualizzare con elevata sensibilità e specificità i microadenomi ipofisari, sulla base di modificazioni morfologiche, di segnale e di comportamento con mdc, sebbene esistano maggiori difficoltà per quelli di piccole dimensioni, come spesso può accadere in caso di lesioni ACTH-secerenti. È possibile ricorrere, quale procedura endovascolare neuroradiologica, al campionamento ematico dei seni venosi petrosi, con la possibilità di stabilire un

gradiente centro-periferia dei livelli di ACTH.

Esistono inoltre numerosi elementi diagnostici differenziali che permettono al neuroradiologo esperto di orientarsi nell'ambito delle lesioni sellari-parasellari e che contribuiscono alla diagnosi e alla corretta gestione del paziente. In previsione di un intervento chirurgico è necessario anche riconoscere caratteristiche anatomiche peculiari (rapporti con il chiasma ottico, decorso delle arterie carotidi interne, conformazione del seno sfenoidale).

Non meno importante è la valutazione post-chirurgica, da eseguirsi nell'immediato post-operatorio, mediante TC o RM nel caso si sospettino eventuali complicanze; la valutazione di un eventuale residuo lesionale andrà invece procrastinata a 3-4 mesi dall'intervento, poiché le modificazioni post-chirurgiche immediate (materiale emorragico, tessuti o materiali di stipamento) possono simulare la persistenza della massa. Particolare attenzione deve essere posta nel distinguere la persistenza della lesione nei confronti di una cicatrice.

La RM trova impiego anche nel follow-up delle lesioni sottoposte a terapia medica ed è in grado di documentare la possibile trasformazione emorragica di un prolattinoma trattato con dopamino-agonisti.

È chiaro dunque che non si può prescindere da una stretta collaborazione tra clinico e neuroradiologo, poiché la corretta gestione delle risorse ed una precisa interpretazione delle immagini alla luce di un quadro clinico dettagliato conducono ad una migliore gestione del paziente.

Bibliografia essenziale

1. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005, 15: 543-8.
2. Brownin AJR. Anatomic and Pathologic Spectrum of Pituitary Infundibulum Lesions. *AJR* 2007, 188: 223.
3. Rusalleda J. Imaging of parasellar lesions. *Eur Radiol* 2005, 15: 549-59.

Aula Gialla 1

Trapianto di fegato e complicanze endocrino-metaboliche

Modificazioni ormonali pre- e post-trapianto

Emanuela Orsi

Endocrinologia & Diabetologia, Policlinico di Milano

Sindrome metabolica nel post-trapianto

Fiorenzo Cortinovis

USSD Dietologia Clinica – Az. Ospedaliera “Ospedali Riuniti di Bergamo”

Nel corso degli anni numerosi soggetti trapiantati di fegato sviluppano sovrappeso e talora obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, intolleranza glucidica fino a quadri di diabete mellito conclamato.

È stato calcolato che l'ipertensione arteriosa avrebbe una prevalenza fino al 62% nel post-trapianto rispetto al 10% del periodo pre-trapianto; la dislipidemia una prevalenza del 45% nel post-trapianto vs. il 3% del pre-trapianto e l'iperglicemia un incremento dal 13% del periodo pre-trapianto al 61% nel post-trapianto (1).

La causa di queste alterazioni contempla, oltre a predisposizione genetica e stile di vita del soggetto, anche la responsabilità dei farmaci antirigetto e l'eziologia del danno epatico che ha portato al trapianto.

Per ciò che attiene i farmaci antirigetto, oltre a ricordare l'effetto degli steroidi circa l'incremento del peso, l'insorgenza di diabete mellito e di ipertensione arteriosa, va subito sottolineato come una categoria ben precisa, gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), sia sicuramente associata ad ipertensione, iperglicemia e dislipidemia. Tra i farmaci più recenti il sirolimus può contribuire all'iperlipidemia, mentre il micofenolato pare esente da alterazioni metaboliche.

La prevalenza della Sindrome Metabolica (SM) in soggetti trapiantati di fegato nei con-

fronti della popolazione generale pare particolarmente elevata. In un recente studio condotto su 296 pazienti, la SM, valutata con i criteri ATP III, è stata riscontrata nel 44.5% dei casi (2). In particolare, valori elevati di pressione arteriosa erano evidenziabili nel 53% dei casi, quadro dislipidemico nel 51%, iperglicemia (la glicemia veniva valutata patologica se > 100 mg/dl) nel 37% e valori elevati di circonferenza addominale nel 32%. L'ipertensione e l'iperlipidemia sono risultate più frequenti nei soggetti trattati con ciclosporina rispetto a tacrolimus, mentre il tipo di farmaco immunosoppressore non ha avuto alcun effetto sulla prevalenza di iperglicemia, incremento ed eccesso di adiposità addominale. In un'altra casistica la prevalenza di sindrome metabolica post-trapianto di fegato si è spinta fino al 58% (1).

Riguardo l'eziologia del danno epatico che ha portato al trapianto, è stato rilevato come la Sindrome Metabolica sia insorta nel 90% nei soggetti affetti da cirrosi criptogenetica, nel 79% nei pazienti con cirrosi da HCV, nel 74% nei pazienti con patologia alcool-relata, mentre per tutte le altre eziologie si sono avute percentuali < 50% (1).

Circa l'infezione cronica da HCV, va ricordato come la stessa predisponga all'insorgenza di SM e diabete mellito (3). Recentemente è stato prodotto un modello sperimentale di topi transgenici per il gene core HCV, in grado di

indurre steatosi, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2 (4). In effetti, il 37% dei soggetti trapiantati con infezione cronica da HCV sviluppa diabete mellito di nuova insorgenza (DM) dopo il trapianto, contro il 10% di quelli trapiantati per altre indicazioni (5). In una casistica di pazienti HCV positivi la SM era presente nel 50% e la sua presenza ha determinato un'accelerazione del danno epatico fino alla progressione a fibrosi nel 72% dei soggetti, fino a necessità di re-trapianto (6).

Come è noto, la SM determina per il soggetto un maggiore rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare rispetto alla semplice somma dei rischi attribuibili ai singoli componenti. In effetti, è stato dimostrato anche nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato un aumentato rischio di eventi vascolari maggiori (30% di eventi vs 8% nei soggetti trapiantati esenti da SM; $p < 0.003$) (1).

Allo stato attuale, non ci sono linee guida specifiche per la gestione della sindrome metabolica nei riceventi di trapianto di fegato, pertanto l'approccio terapeutico non è per nulla dissimile da quello attuato nella popolazione generale secondo le indicazioni del National Cholesterol Education Program. Pertanto, si prescriveranno variazioni dello stile di vita, soprattutto per ciò che attiene la dieta e l'incremento dell'esercizio fisico, nonché l'introduzione dei farmaci indicati per il trattamento dei singoli componenti della

sindrome. Nel caso di evoluzione verso quadri severi di ipertensione arteriosa o di diabete non controllato, potrà essere presa in considerazione la variazione della terapia antirigetto.

Bibliografia essenziale

1. Laryea M, et al. Metabolic Syndrome in Liver Transplant Recipients: Prevalence and Association With Major Vascular Events. *Liv Transpl* 2007, 13: 1109-14.
2. Bianchi G, et al. Metabolic Syndrome in Liver Transplantation: Relation to Etiology and Immunosuppression. *Liv Transpl* 2008, 14: 1648-54.
3. Foxton MR, et al. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant* 2006, 6: 1922-9.
4. Shintani Y, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004, 126: 840-8.
5. Saab S, et al. Prevalence and risk factors for diabetes mellitus in moderate term survivors of liver transplantation. *Am J Transplant* 2006, 6: 1890-5.
6. Hanouneh IA, et al. The Significance of Metabolic Syndrome in the Setting of Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation. *Liv Transpl* 2008, 14: 1287-93.

Osteoporosi e trapianto

Libuse Tauchmanova

Endocrinologia, Università Federico II, Napoli

Caso clinico

Rosa Miranda Testa

UO di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Ospedali Riuniti di Bergamo

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica in attesa di trapianto d'organo è nota una maggiore incidenza di malattia osteoporotica. La riduzione della densità minerale ossea, infatti, è presente in circa il 60% dei pazienti con malattia cronica epatica e, come diretta conseguenza, le fratture da fragilità si verificano in almeno il 20% di essi. Il grado e la frequenza del danno osseo si amplifica nei pazienti affetti da epatopatia colestatica, anche se, ancora oggi, il meccanismo patogenetico di tale incremento del rischio non è stato del tutto chiarito.

Osteodistrofia epatica è il termine coniato per indicare tale condizione patologica e ribadire la stretta correlazione esistente tra essa e la cirrosi, fino a poter essere considerata una delle più frequenti manifestazioni extra-epatiche della malattia. La patogenesi dell'osteodistrofia epatica è multifattoriale e comprende fattori genetici, alterazioni del metabolismo fosforocalcico, della vitamina D e K, deficit di IGF-1, ipogonadismo, malnutrizione ed alterata funzione del sistema RANKL/OPG.

Nonostante la disfunzione epatica sia la causa principe dell'osteopenia di questi pazienti, il trapianto d'organo non sembra correggere immediatamente il rischio di frattura, che, contrariamente alle attese, aumenta nei primi mesi dopo l'intervento.

Il caso clinico presentato ci consentirà di valutare le varie possibili cause di un'osteoporosi ingravescente in un paziente sottoposto a trapianto di fegato per cirrosi biliare primitiva da circa 6 mesi; ricorderemo, fra queste, l'influenza esercitata da alcuni farmaci immunosoppressori sulla perdita di massa ossea. La particolarità del caso sottolineerà come l'osteoporosi, pur essendo complicanza frequente nei pazienti trapiantati per cirrosi epatica, possa rappresentare la manifestazione finale

di una serie di condizioni patologiche di specifica competenza endocrinologica, condizioni che verranno analizzate e discusse. La scelta di un caso "particolare" vorrebbe pertanto far riflettere sulla possibile eterogeneità delle cause di una patologia spesso considerata semplice conseguenza dell'epatopatia nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Una provocazione che può aiutarci a ricordare come ogni paziente vada sempre analizzato come *caso a sè stante*, senza cedere alla tentazione di assegnare la terapia più "logica" sulla base dei dati di letteratura senza approfondire le cause della condizione che ci accingiamo a trattare. L'osteoporosi infatti, anche grazie all'avvento di nuovi farmaci, sta divenendo sempre più una patologia che merita un trattamento personalizzato, con la conseguente necessità di una terapia "diversa", come diverse possono a volte essere le cause della sua progressione.

La platea degli uditori verrà sollecitata ad intervenire per definire, in maniera interattiva, l'iter diagnostico del paziente e per impostare la corretta linea terapeutica sulla base delle diagnosi raggiunte. Le scelte concordate verranno giustificate o confutate sulla base della letteratura esistente sull'argomento.

Bibliografia essenziale

1. Collier J. Bone disorders and chronic liver disease. *Hepatology* 2007, 46: 1271-8.
2. Foresta C, et al. Male hypogonadism in cirrhosis after liver transplantation. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 470-8.
3. Albert P, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008, 12: 407-24.
4. Peter R, et al. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1483-9.

IV Congresso Congiunto AME - ANIE

8.00 - 17.00

8.30 - 10.30

Diabete e Gravidanza

Moderatori: Tommaso Novo, Maria Grazia Zenti

La dieta in gravidanza

Concetta Suraci

Roma

Diabete gestazionale

Matteo Bonomo

Milano

Diabete e gravidanza

Angela Mazzone

Genova

La patogenesi del diabete mellito è data da una combinazione fra la quantità di insulina (ridotta) prodotta dal pancreas, necessaria a sopprimere la produzione epatica di glucosio e stimolarne il consumo periferico, e la riduzione della sensibilità dei tessuti a tale azione dell'insulina.

La malattia diabetica rappresenta una patologia di estrema rilevanza clinica per le sue complicanze. Una migliore comprensione del ruolo che l'iperglicemia gioca durante la gravidanza, la terapia finalizzata alla sua correzione, una più attenta osservazione medica, ostetrica e neonatale circa gli effetti negativi sulla madre e sul feto, hanno ridotto mortalità e morbilità neonatale.

I millenni di evoluzione hanno fornito ai mammiferi, inclusi gli esseri umani, una serie ben organizzata di modificazioni metaboliche in corso di gravidanza, che servono a migliorare la distribuzione dei nutrienti al feto durante l'assunzione di cibo e, allo stesso tempo, aumentano la capacità della madre di utilizzare le proprie riserve di grassi come fonte di energia durante il digiuno. Nelle donne affette da diabete mellito le risposte metaboliche materne alla gravidanza sono così alterate da poter essere dannose sia alla madre sia al feto.

Le richieste metaboliche del feto in via di sviluppo impongono che il metabolismo materno debba cambiare drasticamente durante la gravidanza, per consentire un'efficace immagazzinamento di nutrienti con un minimo catabolismo delle proteine materne durante il digiuno. Le tre modificazioni più importanti sono la progressiva resistenza insulinica, l'accelerato catabolismo dei lipidi e l'ipoglicemia a digiuno. Di conseguenza queste donne sviluppano anomalie metaboliche significative e prevedibili del metabolismo, che possono minacciare il benessere fetale e materno; queste donne svilupperanno un progressivo scompenso metabolico, a

meno che ricevano una terapia insulinica aggressiva per mitigare l'impatto metabolico della gravidanza.

Valutazione del profilo glicemico: i valori devono essere inferiori rispetto a quelli considerati normali fuori della gravidanza:

- a digiuno: non > 110 mg/dl;
- post-prandiale (1h): non > 130 mg/dl.

Valutazione emoglobina glicata (indicatore dell'andamento della glicemia nei 2-3 mesi precedenti):

- valori normali < 6%;
- valori accettabili 6-7%;
- valori non accettabili > 7%.

Diabete gestazionale. Un particolare tipo di diabete è quello gestazionale, che insorge durante la gravidanza e termina, generalmente, con la fine di questa. La diagnosi di diabete gestazionale è posta in tutte le donne in cui si riscontrano un'intolleranza al glucosio per la prima volta durante la gravidanza. L'iter diagnostico del D.G. costituisce uno dei rari esempi nella pratica medica in cui persone relativamente giovani ricevono una valutazione di routine per un'alterata tolleranza al glucosio. Il diabete gestazionale compare alla fine del secondo trimestre, non dà segni clinici apparenti, ma deve essere tempestivamente trattato per evitare problemi sia per la madre che per il feto. Una delle principali cause di questa patologia è la produzione, da parte della placenta, di un ormone chiamato lattogeno placentare, che interferisce con l'azione dell'insulina: ovvero l'insulina è prodotta ma il lattogeno placentare ne annulla in maniera più o meno accentuata l'azione. In donne predisposte questa interferenza è molto accentuata e determina l'insorgenza del diabete gestazionale. Anche donne apparentemente sane con un deficit latente della funzione beta-cellulare possono sviluppare diabete gestazionale. Queste donne possono richiedere un trattamento ipoglicemizzante per mantenere il

benessere fetale; tutte le donne affette da diabete gestazionale sono ad alto rischio di sviluppo di diabete mellito in futuro. Per diagnosticare il diabete gestazionale si esegue una **minicurva** con carico orale di 50 g di glucosio (entro la 22^a settimana e comunque non oltre la 28^a). I risultati normali sono:

- glicemia basale <110 mg/dl;
- glicemia dopo un'ora < 140 mg/dl.

Inizio di controllo dietetico per 20 giorni con introduzione di carboidrati <42%, monitorando il profilo glicemico; passaggio a terapia insulinica in caso di glicemia a digiuno > 110 mg/dl e glicemia PP > 130 mg/dl.

Principali rischi dell'associazione diabete-gravidanza

- Malformazioni congenite
- Pre-eclampsia
- Parto pretermine

- Feto macrosomico
- Nefropatia
- Retinopatia proliferativa
- Ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia del neonato

Bibliografia essenziale

1. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance
2. Srikanta S, Ricker AT, McCulloch DK. Autoimmunity to insulin, beta cell dysfunction and development of insulin dependent diabetes mellitus.
3. Metzger BE. Conference Organizing Committee: Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes.
4. White P. Pregnancy complicating diabetes.

Nuove frontiere terapeutiche nel diabete in gravidanza (microinfusori)

Anna Maria Ingaramo

C.P.S.I. S.O. Endocrinologia, A.O. Ordine Mauriziano, Torino

La gravidanza per una donna con diabete è una situazione speciale. Le modifiche ormonali che si verificano nei nove mesi, anche in donne non diabetiche, portano sensibili oscillazioni della glicemia, che risulta più bassa a digiuno e un poco più elevata nelle ore successive a un pasto.

I risultati del DCCT e le raccomandazioni internazionali di cura del diabete impongono un buon controllo metabolico dal concepimento e per tutta gravidanza, per un esito favorevole sia per la madre sia per il figlio.

Nel diabete tipo 1 e, quando necessario nel GDM, il giusto controllo glicemico si può ottenere solo con MDI o con CSII.

La MDI (Multiple Daily Injections) prevede iniezioni multiple giornaliere sottocutanee, con utilizzo di insulina rapida o ultrarapida prima di ogni pasto e una o più somministra-

zioni di insulina lenta intermedia o lenta per il mantenimento dell'euglicemia nei periodi interprandiali.

La CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) mediante microinfusore utilizza invece un solo tipo di insulina ultrarapida, che viene infusa per via sottocutanea continuamente, ma a velocità variabile (infusione basale), a cui si aggiungono vari tipi di boli insulinici adattabili a tipo e durata del pasto o per la correzione di iperglicemie impreviste.

I vantaggi ottenibili con l'uso del microinfusore sono molteplici: migliora il controllo metabolico sia in termini di emoglobina glicata sia di variabilità glicemica; riduce il rischio di iperglicemie, specialmente al risveglio ("fenomeno alba", ulteriormente accentuato nella gravidanza avanzata); facilita la gestione della nausea mattutina e dell'iperemesi gravidica;

consente mediante l'uso del bolo "onda quadrata", di controllare l'iperglicemia post-prandiale, dovuta al rallentato svuotamento gastrico; riduce la variabilità dell'assorbimento dell'insulina, perché l'inserimento del dispositivo avviene ogni due giorni; aumenta la flessibilità dei pasti e dell'attività fisica; migliora la compliance della paziente per il più frequente contatto con l'equipe medica.

Gli svantaggi sono legati a rischio di chetoacidosi: iperglicemia dovuta a malfunzionamento o uso improprio dello strumento; infezioni nel sito d'inserimento.

Il National Institute for Clinical Excellence raccomanda l'uso del microinfusore in previsione o durante la gravidanza, in pazienti con diabete tipo 1 che non abbiano raggiunto l'obiettivo metabolico (HbA1c >7.5%) o se presente microalbuminuria (>6.5%) con la terapia con MDI, ma a patto che siano seguite da un Team specializzato (medico esperto in CSII, infermiere, dietista dedicati alla cura del diabete) che interagisca con una paziente fortemente motivata e continuamente supportata con terapia educativa.

La paziente dovrà:

- effettuare per tutta la durata della gravidanza 7-8 controlli quotidiani della glicemia;
- sapere quali obiettivi glicemici deve mantenere (digiuno 60-90 mg/dl, 1 ora dopo il pasto < 130-140 mg/dl, 2 ore dopo il pasto < 120 mg/dl, notte 60-120 mg/dl, HbA1c < 6-6.5%);
- apprendere le norme per il corretto uso del

microinfusore in gravidanza, per ridurre al minimo il rischio di chetoacidosi;

- acquisire la capacità di aggiustamento della terapia in relazione alle variazioni dell'infusione basale;
- calcolare adeguatamente i boli prandiali, in relazione alla quantità di carboidrati assunti attraverso la specifica tecnica di "counting";
- utilizzare correttamente il calcolo del fattore di sensibilità insulinica;
- saper correggere l'iperglicemia interprandiale;
- saper gestire le malattie intercorrenti e l'attività fisica.

Il team di cura, partendo dall'analisi dei bisogni della paziente, la aiuterà ad acquisire un "saper fare", per diventare autonoma nella nuova gestione della malattia, collaborando con i componenti del gruppo, e le consentirà di poter manifestare le proprie attese e i propri timori. È importante che la paziente sia possibilmente circondata da familiari o persone con cui condividere questa esperienza.

Bibliografia essenziale

1. Colatrella, A Napoli. Uso del microinfusore insulinico in gravidanza. *G. It Diabetol Metab* 2008; 28; 143-146.
2. Agrusta, Di Blasi, Di Marzo, Fresa, Grassi, Napoli, Visalli. Piccola guida al microinfusore in gravidanza. Edizioni Litorama.
3. Girelli. La terapia con microinfusore: selezione e gestione del paziente. *MEDIA* 2008;8 195-200.

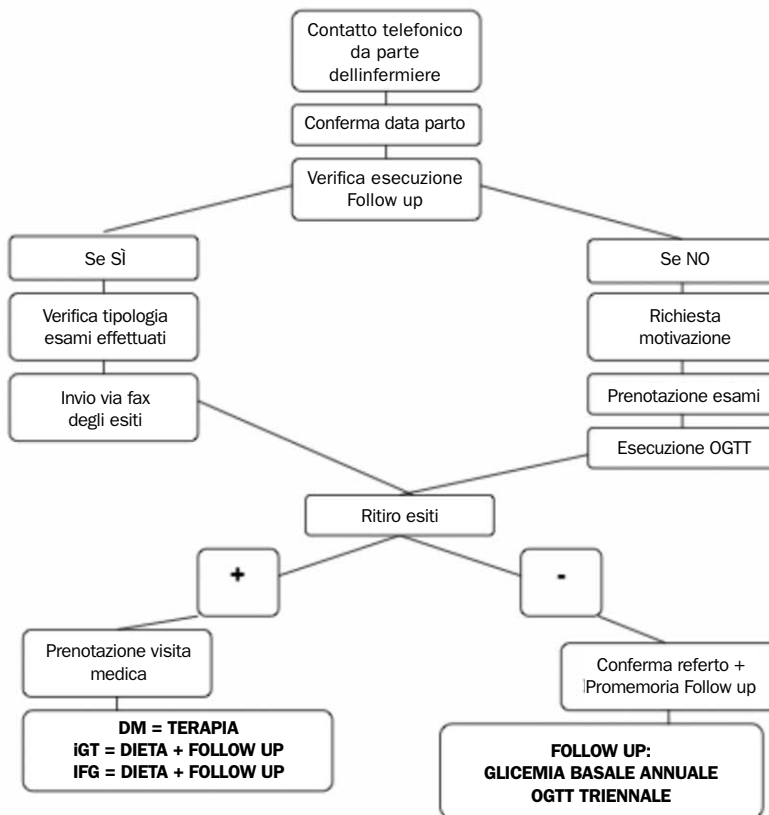
Quale follow-up nell'assistenza infermieristica delle pazienti con diabete gestazionale

Paola Scuntero

C.P.S.E. Torino

Le donne che durante la gravidanza hanno avuto diabete gestazionale o ridotta tolleranza glicidica devono, secondo la letteratura, ed in particolare secondo gli *'Standard di cura italiani*

per il Diabete – ed. 2007', seguire un programma di follow-up. Infatti, queste pazienti hanno un aumentato fattore di rischio di sviluppare diabete mellito negli anni successivi al parto.



Le indicazioni in letteratura, come pure la pratica clinica, indicano procedure diverse per l'esecuzione del follow-up, sia nei tempi che nella tipologia delle indagini diagnostiche. Secondo gli Standard di cura italiani si consiglia l'esecuzione del test da carico orale di glucosio a sei settimane dal parto.

Nel nostro Centro, dove vengono seguite circa 30 pazienti/anno affette da DG, il follow-up veniva consigliato al momento del parto e la sua prescrizione delegata al MMG. Secondo un'indagine effettuata su un campione di 55 donne seguite dal nostro centro con diagnosi di DG o intolleranza glicidica durante la gestazione, che avevano partorito tra gennaio 2006 e giugno 2009, è risultato, per il campione rintracciabile telefonicamente (58% del campione) che solo il 52% di loro aveva eseguito gli esami di controllo dopo il parto. Le principali motivazioni delle pazienti che non avevano eseguito l'esame sono state **la mancanza di informazione rispetto alla necessità di eseguire il follow-up** (60%), la 'mancanza di tempo' (21%) e la difficoltà perché straniera (12%).

Delle pazienti che hanno eseguito il follow-up, la maggioranza ha effettuato il controllo della glicemia a digiuno, il 27% ha eseguito autonomamente controlli glicemici seriatati utilizzando il proprio glucometro e solo il 26% ha eseguito l'esame gold standard di follow-up previsto dalle linee guida, la curva OGTT da 75 g.

Questi risultati hanno portato a due considerazioni:

- la necessità di informare in modo più adeguato, per iscritto, sull'importanza del

follow-up ed il programma degli esami da eseguire;

- la creazione di un percorso interno per il follow-up che preveda, attraverso il contatto telefonico, l'inserimento delle pazienti nel percorso.

Il programma degli esami proposti è:

- OGTT entro 6-10 settimane dal parto;
- glicemia basale 1 volta l'anno;
- OGTT 1 volta ogni 3 anni.

Gli obiettivi assistenziali nel percorso di follow up sono:

- valutare la conoscenza della paziente della necessità e della modalità del follow-up;
- valutare l'efficacia del passaggio di informazioni tra paziente e medico di base e/o diabetologo;
- organizzare il percorso assistenziale previsto dal follow-up;
- determinare le motivazioni salienti causa di eventuali drop-out;
- determinare l'incidenza di diagnosi di diabete mellito, IGT o IFG negli anni successivi al parto.

Il percorso effettuato nel nostro centro per l'esecuzione del follow up è sintetizzato nello schema in allegato.

Bibliografia

1. Hollander MH, et al. Gestational Diabetes: a review of the Current Literature and Guidelines. *Obstetrical and Gynecological Survey*; 2007 Vol. 62;2 (125-136).
2. 'Standard di Cura Italiani' AMD, SID, Diabete Italia; 2008 (18).

Esperienza dell'equipe di Cuneo sull'avvio di un protocollo di gestione multiprofessionale del diabete gestazionale

Anna Maria Dal Masso

A.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Il diabete gestazionale è una condizione che si presenta con una certa frequenza in corso di gravidanza e, se trascurata, può determinare complicanze sia per la madre che per il nascituro. La complessità delle cure necessarie alla donna con diabete gestazionale richiede una buona cooperazione e competenza dei componenti del team assistenziale dedicato. Al suo interno, la figura dell'infermiere è indispensabile per ottenere un corretto approccio educativo, in quanto si tratta di donne che fino ad ora non avevano alcun problema, ma che improvvisamente si trovano nella condizione di dover modificare alcune abitudini di vita non sempre facili da accettare.

Per organizzare meglio il percorso di gestione del diabete gestazionale, presso l'A.O. S. Croce e Carle di Cuneo è stato predisposto un protocollo che dettaglia le procedure e le attività degli operatori coinvolti nel team.

Il documento è stato allestito dai medici della S.C. di Ginecologia nell'ottobre 2008 e presentato alla Direzione Sanitaria il 6 novembre. Successivamente è stato presentato e condiviso con gli operatori della S.C. di Endocrinologia e Malattie del Ricambio e della S.C. di Dietetica e Nutrizione Clinica. Il personale coinvolto nel protocollo è il seguente: dott.ssa Signorile, dott. Favilla e dott. Guelfi (ginecologi), tutto il personale medico della S.C. di Endocrinologia, il personale infermieristico degli ambulatori di diabetologia e del Day Hospital e la dietista, Sig.ra Pavarin.

Il documento è composto dai seguenti capitoli:

1. interventi alla diagnosi
2. terapia dietetica
3. monitoraggio glicemico
4. terapia insulinica

5. monitoraggio materno e fetale
6. timing del parto
7. gestione del travaglio
8. postpartum
9. bibliografia

Il protocollo prevede che il ginecologo, al momento della diagnosi di diabete gestazionale:

- informi accuratamente la paziente sulla prognosi materna e fetale, sulla terapia e su come verranno monitorati la gravidanza e il parto;
- contatti il servizio di Dietetica per concordare con la dietista l'appuntamento per l'impostazione della terapia dietetica, che deve avviarsi entro 3-5 giorni dalla diagnosi;
- prescriva il prelievo per il dosaggio dell'emoglobina glicosilata;
- contatti il servizio di Diabetologia per programmare l'addestramento all'utilizzo del glucometro, la fornitura del materiale occorrente per le rilevazioni glicemiche, la consegna delle pratiche di esenzione dal ticket e del piano di automonitoraggio rilasciato dalla Regione Piemonte;
- programmi il successivo controllo clinico, che verrà effettuato dal ginecologo nell'arco dei successivi 7-10 giorni, con la valutazione dei valori glicemici capillari rilevati dalla donna dall'avvio della terapia dietetica.

Il ginecologo, dopo attenta osservazione dei primi due profili glicemici rilevati dalla donna a domicilio e dopo i controlli ecografici ravvicinati effettuati per il monitoraggio della crescita fetale, valuterà l'opportunità dell'impostazione di una terapia insulinica, che verrà prescritta dal diabetologo nel corso di una prima visita diabetologica in classe B da effettuarsi nell'arco di una settimana.

Il diabetologo valuterà l'opportunità di un

eventuale secondo controllo prima di rimandare la gestante al ginecologo.

Se il compenso glicemico non è ottimale, è opportuno non superare il tempo massimo di due settimane di terapia dietetica. Se la terapia dietetica sarà ritenuta sufficiente, si procederà all'esecuzione di un profilo glicemico ogni due settimane.

L'attenzione va soprattutto rivolta ai valori preprandiali (> 95 mg/dl) che correlano in maniera significativa con la morte endouterina.

Se il GDM viene diagnosticato dopo le trenta settimane di gestazione la terapia farmacologica va iniziata il più presto possibile.

In caso di prescrizione di terapia insulinica, si consiglia alla gestante di effettuare almeno uno o due profili di controllo alla settimana.

L'emoglobina glicosilata, la macrosomia, l'ipoglicemia neonatale ed il parto cesareo sono significativamente ridotti con gli accorgimenti terapeutici basati su un accurato monitoraggio della glicemia capillare post-prandiale.

L'applicazione del protocollo ha preso avvio all'inizio del 2009, con l'inserimento nel pro-

gramma di tutte le donne con GDM afferite all'ambulatorio di Ostetricia dell'A.S.O.

Bibliografia essenziale

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary on Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30, S251-S260 (2007).
2. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 102, 857-868 (2003).
3. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 170, 1036-1047 (1994).
4. Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Metab Clin North Am* 35, 53-78 (2006).
5. Menato G, Bo S, Signorile A, et al. Current management on gestational diabetes mellitus. *Expert Rev Obstet Gynecol* 3, 73-91 (2008).

11.00 - 13.30

Tiroide

Moderatori: Rosalba Trepiccioni, Bruno Raggiunti

Neoplasie tiroidee avanzate e carcinoma indifferenziato

Nadia Cremonini

U.O.C. di Endocrinologia – Ospedale Maggiore-Bellaria – Azienda Usl di Bologna

La prevalenza del carcinoma tiroideo è di 2-4 casi/100.000 soggetti nella popolazione generale e la mortalità correlata alla neoplasia è di 0.4-0.6/100.000 soggetti, pari a 0.3-0.4% dei decessi dovuti a tutti i tipi di tumore. La maggior parte dei tumori maligni tiroidei sono differenziati (DTC), a partenza dalle cellule follicolari (carcinoma papillare – PTC, carcinoma follicolare – FTC); dalle cellule follicolari

derivano anche i carcinomi scarsamente differenziati e il carcinoma indifferenziato/anaplastico (AT); il carcinoma midollare della tiroide (CMT) deriva invece dalle cellule parafollicolari C della tiroide. La prognosi complessiva per tutte le forme di carcinoma tiroideo è una delle migliori rispetto ai tumori di altri organi, ma rapportata ai vari istotipi di carcinoma tiroideo varia in modo significativo: in ampie casistiche

la sopravvivenza a 5 e 10 anni è del 99 e 93% per PTC, 95 e 85% per FTC, 85 e 80% per CMT.

Complessivamente il PTC ha la prognosi migliore, ma vi sono alcune sue varianti (a cellule alte, a cellule colonnari e sclerosante diffusa) che hanno un comportamento biologico più aggressivo, con estensione extratiroidea e invasione vascolare. Oltre all'istotipo e all'età del Pz (più l'età all'esordio è avanzata, più si riduce la sopravvivenza per ogni istotipo), i fattori prognostici più significativi per recidiva di malattia e sopravvivenza sono lo stadio iniziale del tumore (dimensioni > 4 cm, estensione extratiroidea, metastasi), la differenziazione, le modalità di trattamento (in particolare exeresi incompleta).

Le neoplasie possono essere avanzate per 1) infiltrazione delle strutture del collo da parte della neoplasia primitiva o da parte di metastasi linfonodali (con frequenza decrescente muscoli pretiroidei, nervi ricorrenti, trachea, grandi vasi, n. vago, esofago, laringe-faringe), 2) metastasi a distanza (polmoni, scheletro le sedi più frequenti rispetto a fegato e encefalo nel DTC; fegato, polmone e scheletro nel CMT). La presenza di metastasi polmonari è responsabile del 50% dei decessi correlati alla neoplasia.

I pazienti con invasione delle vie respiratoria e digestiva possono presentare sintomi quali dolore, raucedine, disfonia, emottisi, disfagia.

Anche in presenza di coinvolgimento marcato dell'asse laringo-tracheale e dell'esofago, l'obiettivo chirurgico è quello di rimuovere completamente la neoplasia, ma anche di mantenere una via respiratoria, una funzione fonatoria e digestiva il più adeguate possibili ed una qualità di vita accettabile. Successivamente si ricorre a terapia iodometabolica e in casi selezionati a radioterapia esterna (EBRT). Nelle forme particolarmente estese possono rendersi necessari interventi altamente demolitivi. Qualora la neoplasia non sia trattabile con chirurgia e resistente a ogni trattamento, per la stenosi laringo-tracheale o esofagea si ricorre a posizionamento di protesi endotracheali e/o endoesofagee per evitare la morte precoce per soffocamento e permettere l'alimentazione.

Carcinoma anaplastico – L'AT rappresenta il 2-5% dei carcinomi tiroidei nelle diverse casistiche, con picco di incidenza nella settima decade di vita ed è una delle neoplasie in assoluto più letali, con sopravvivenza media di 2-12 mesi, e a 5 anni non superiore a 4-5% dei pazienti. Il trattamento chirurgico è indicato nelle forme intratiroidee e in assenza di metastasi alla diagnosi: in questi casi si è osservato una maggiore sopravvivenza. Va però sottolineato che l'AT molto spesso presenta accrescimento rapido con precoce infiltrazione delle strutture vicine (all'esordio in più del 90% dei Pz), e che l'exeresi completa della neoplasia diventa allora pressoché impossibile e si rende necessaria la combinazione di chemioterapia e EBRT pre e post-chirurgia per il controllo locale della neoplasia. L'AT non risponde allo ^{131}I . Sono in corso trial clinici con nuove strategie terapeutiche.

In una casistica relativa a 161 Pz deceduti per AT o per DTC, le cause principali di decesso comprendevano insufficienza respiratoria, scompenso cardiocircolatorio, emorragia del tumore, ostruzione delle vie aeree, con percentuali analoghe nei tre istotipi.

Carcinoma tiroideo avanzato in gravidanza – Il DTC, come frequenza, è il secondo tumore diagnosticato in corso di gravidanza, dopo il tumore della mammella. Lo stato di gravidanza potrebbe accelerare la progressione del tumore tiroideo differenziato, presumibilmente tramite la $\beta\text{-HCG}$ che può legarsi al recettore del TSH, ma la prognosi non sembra differire rispetto a quella osservata in donne non gravide. Sono molto rare le forme avanzate di DTC in gravidanza e nelle casistiche della letteratura è stata rilevata presenza di metastasi a distanza solo nel 3% dei casi. Generalmente lo stadio clinico ed ecografico del DTC in gravidanza permette di posticipare l'intervento chirurgico successivamente al parto, essendo la prognosi molto buona, e per evitare rischi per la madre e per il feto. Se la diagnosi avviene nel 1° o 2° trimestre di gestazione si può proporre il trattamento chirurgico nel secondo trimestre; atteggiamento analogo viene tenuto per le forme avanzate; è molto raro che la neoplasia

sia talmente avanzata da dovere considerare l'interruzione di gravidanza. Ogni trattamento radiometabolico o radiante esterno deve essere posticipato al post-partum.

È nostro dovere di sanitari (medici e infermieri) porre attenzione e dedicare tempo a

questi pazienti, non solo per i problemi strettamente clinici, ma per le implicazioni socio-familiari derivate da una malattia avanzata: indebolimento fisico e difficoltà negli impegni usuali, difficoltà di relazione (famiglia, amicizie, lavoro), incertezze sulla aspettativa di vita.

Aspetti infermieristici nell'assistenza al malato tumorale tiroideo in fase avanzata

Anna Trentalange

Torino

Con questa trattazione si intendono individuare quegli atti assistenziali che si rilevano di maggior interesse nell'ambito della presa in carico di un soggetto con patologia tumorale tiroidea in fase avanzata.

Si ritiene in fase avanzata un soggetto che presenta molteplici metastasi a distanza, oppure una progressione della malattia nonostante i trattamenti del caso. Ciò comporta successivi ricoveri, allo scopo di supportare il soggetto relativamente al contenimento dei problemi legati all'aggravamento della situazione clinica. I tumori maggiormente implicati sono il Ca anaplastico, il Ca midollare e i Ca scarsamente differenziati. L'implicazione assistenziale per il professionista infermiere si gioca non tanto su una competenza ad hoc, quanto sulla presa in carico di un individuo che vive un'esperienza di impotenza e angoscia legate alla progressione clinica della malattia conservando intatte lucidità e "salute".

La sintomatologia del Ca anaplastico è prevalentemente legata ai fenomeni compressivi del collo e delle prime vie aeree e digestive. Da ciò derivano una funzione respiratoria alterata e inefficace, a causa della compressione esercitata dalla massa localmente ed una progressiva invalidità della funzione di alimentazione. Per quanto riguarda il Ca midollare gli elementi patologici più incidenti sono la presenza di mts a livello linfonodale, polmonare ed osseo.

Al momento del ricovero sono indagate le conoscenze acquisite dal soggetto e dalla fami-

glia circa lo stadio della malattia e i problemi correlati maggiormente presenti. Per quanto riguarda il Ca anaplastico tra i dati di maggior interesse per identificare le peculiari criticità troviamo:

1. attuali abitudini di vita
2. aspetto organico generale
3. presenza di dolore
4. presenza di insonnia e cause correlate
5. presenza di tracheostomia
6. presenza di sondino per nutrizione o PEG.

Si approfondirà parimenti la necessità di sostegno psicologico alla persona e alla famiglia, nonché all'attuazione degli atti tecnici assistenziali richiesti dal caso specifico.

Una parte preponderante è rivestita dal creare un ambiente favorevole allo svolgimento della funzione respiratoria e più precisamente:

- predisposizione su sedia o letto per favorire la ventilazione;
- predisposizione di un ambiente favorevole rispetto a temperatura, rumore, livello di umidità;
- somministrazione di ossigenoterapia su indicazione medica nel rispetto dei protocolli.

L'altro aspetto che richiama l'attenzione è relativo al supporto da fornire circa gli aspetti legati all'alimentazione e all'idratazione. È previsto il ricorso all'inserzione di una PEG per favorire il mantenimento della funzione gastro-intestinale, evitando l'utilizzo della parte alte-

rata dalla patologia. Tutto ciò nell'osservanza scrupolosa del protocollo relativo all'utilizzo di tale dispositivo. Si ricorda inoltre l'importanza di offrire al paziente la disponibilità a rispettare alcune sue richieste relativamente alla somministrazione delle pappe, per sostenere alcuni momenti di libertà personale, se richiesti.

Per quanto concerne il Ca midollare, l'attenzione va focalizzata sulle metastasi ossee e polmonari che sono gli aspetti maggiormente critici. Il primo aspetto conduce nel tempo ad un'insufficienza respiratoria, da cui il monitoraggio costante dei parametri di funzionalità, a cui seguono gli interventi propri al sostegno della funzione stessa. Il secondo aspetto richiede invece una gestione delicata e attenta del fenomeno e diversi livelli di intervento. Laddove previsto, si impiega il busto concordandone le modalità di utilizzo. Parallelamente, si procede al contenimento della sintomatologia dolorosa correlata, applicando, in fasi successive, i rimedi terapeutici identificati. L'obiettivo è quello

di permettere al soggetto un controllo del sintomo, che limiti gli effetti collaterali negativi, garantendo lo svolgimento delle attività di vita quotidiana. È indispensabile peraltro affermare in questa trattazione l'impossibilità ad essere esaustiva su una tematica tanto complessa.

La peculiarità di questa situazione patologica la rende carica di risvolti emotivi. Con ciò si intende dire che l'età relativamente giovane dei soggetti colpiti, il deperimento organico tipico della patologia ridotto o quasi assente, la consapevolezza dell'utente circa l'evoluzione della patologia e l'inevitabile richiesta di aiuto che segue, fanno sì che la presa in carico richieda un continuo confronto e supporto all'interno dell'equipe, al fine di poter essere reale sostegno al paziente e alla famiglia.

È auspicabile in questa circostanza la possibilità per chi opera sul campo di ricavare spazi di formazione e confronto strutturati e sistematici, in quanto lo strumento assistenziale è e resta l'operatore stesso.

Implicazioni infermieristiche nell'esecuzione dei test per la funzionalità tiroidea

Antonella Mongia

U.O. di Endocrinologia, P.O. Atri, ASL 106 Teramo

Cardini fondamentali per la diagnostica nella patologia tiroidea sono i test di stimolo o soppressione. Spesso sono indispensabili per porre la diagnosi di malattia tiroidea o nel follow-up dei carcinomi differenziati della tiroide. Tra questi ricordiamo:

- **TRH test:** importante in passato per la diagnosi differenziale tra ipotiroidismo ipotalamico o ipofisario, nell'ipotiroidismo e nell'ipertiroidismo sub-clinico. Oggi il dosaggio del TSH ultrasensibile di III generazione ha fatto sì che questo test abbia perso di importanza. L'unico caso in cui viene ancora utilizzato, senza dimenticarne la bassa sensibilità, è nella diagnosi di un'adenoma ipofisario TSH-secrenente o TSHoma.

- **Test di Werner:** utilizzato in passato per valutare la captazione tiroidea, oggi è stato completamente abbandonato eccetto nella diagnosi dell'inappropriata secrezione di TSH, dove vengono valutati solo parametri biochimici, senza l'esecuzione della curva di captazione e scintigrafia.
- **Test al Thyrogen:** è utilizzato nel test della tireoglobulina sierica (marker biologico), con o senza imaging con iodio radioattivo, per determinare la presenza di recidive di tumori tiroidei differenziati (papillare e/o follicolare) nei pazienti che hanno subito una tireodectomia totale e assumono ormoni tiroidei. Per una diagnosi ottimale di eventuali residui tiroidei o metastasi trami-

te l'imaging con iodio radioattivo o il dosaggio della tireoglobulina, occorre un'alta concentrazione sierica di TSH, per stimolare l'assunzione sia dello iodio che il rilascio della tireoglobulina da parte delle cellule tiroidee. L'approccio comune per ottenere livelli elevati di TSH è la sospensione della terapia soppressiva con L-tiroxina, in seguito alla quale, solitamente, i pazienti manifestano segni e sintomi di ipotiroidismo. Con la somministrazione del Thyrogen si ottiene la stimolazione del TSH, mentre i pazienti rimangono in stato di teutiroidismo, evitando, quindi, lo stato di malessere associato alla carenza ormonale. Vengono definiti pazienti a basso rischio con pregresso carcinoma ben differenziato della tiroide, quelli che non presentano livelli dosabili di Tg durante l'assunzione di L-tiroxina a dosaggi soppressivi e nessun innalzamento dei livelli della stessa nonostante la stimolazione con tireotropina. Questi potranno essere seguiti nel follow-up utilizzando solo il Thyrogen per la determinazione dei livelli di Tg come indice biologico di malattia. I pazienti ad alto rischio, che presentano Tg elevata nonostante la terapia soppressiva, vengono seguiti, nel follow-up, utilizzando comunque il Thyrogen per il whole body scan allo scopo di ricercare eventuali ripetizioni.

- **Test alla pentagastrina:** è il più ampiamente usato per stimolare la secrezione di calcitonina (CT), marker biologico del carcinoma midollare della tiroide, ed è per questo utile nel follow-up di questa patologia.

TRH test. Che cos'è il TRH: è un ormone rilasciato dall'ipotalamo che stimola l'ipofisi a produrre TSH. **Descrizione del test:** dopo un digiuno notturno, con il paziente sdraiato in posizione supina, si esegue prelievo basale di TSH, ripetuto dopo 15, 30 e 60 minuti dall'iniezione endovenosa lenta in bolo di 200 µg di TRH.

Test al Thyrogen. Che cos'è il Thyrogen e a cosa serve: è la tireotropina, cioè ormone tireotropo umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. La tireotropina sti-

mola l'assunzione di iodio radioattivo da parte del tessuto tiroideo e la produzione di Tg. **Descrizione del test:** il protocollo di impiego dell'rhTSH consigliato nella pratica clinica prevede la somministrazione di due fiale di Thyrogen (0.9 mg) a distanza di 24 h ore l'una dall'altra. Il dosaggio della Tg viene eseguito basalmente e a distanza di 24, 48, 72 ore dalla somministrazione della seconda fiala. La dose diagnostica di ^{131}I (4 mCi) deve essere somministrata a distanza di 24 ore dalla seconda fiala di rhTSH e la scintigrafia viene eseguita a distanza di 48 ore dalla somministrazione del radioiodio, ove necessario.

Test alla pentagastrina. Che cos'è la pentagastrina e a cosa serve: la pentagastrina è un peptide sintetico che viene utilizzato per stimolare la calcitonina a scopo diagnostico. **Descrizione del test:** dopo un digiuno notturno, con il paziente sdraiato in posizione supina, si somministra lentamente in endovena, 0.5 mcg di pentagastrina per kg di peso corporeo, diluita in soluzione salina. La CT viene dosata prima della somministrazione di pentagastrina e dopo 2, 5 e 15 minuti dall'iniezione della sostanza stimolante. Nella maggior parte dei soggetti il picco di CT si verifica dopo due minuti dall'iniezione di pentagastrina. Viene eseguito dopo la tiroidectomia con controlli semestrali nei primi due anni, una volta all'anno negli anni successivi fino a quando il paziente viene dichiarato guarito.

Bibliografia essenziale

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803.
2. AACE/AME Task force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006; 12:63-102.
3. Brunner Suddarth "Inf.Medico-Chirurgica" 3° edizione 2006.

Assistenza infermieristica alla paziente gravida sottoposta ad agoaspirato tiroideo

Claudia Sannino

Sez. Endocrinologia Diabetologia, A.S.L. Livorno

La prevalenza dei noduli tiroidei in gravidanza non è differente da quella, per fascia d'età, della restante popolazione in generale. In gravidanza, soprattutto nella seconda metà quando il feto inizia a produrre i propri ormoni tiroidei, il fabbisogno di iodio è incrementato (Il fabbisogno raccomandato è 250 – 300 µg). La gravidanza, dunque, può rappresentare un momento di carenza iodica. L'effetto TSH simile della βHCG nella prima metà, inoltre, produce un certo effetto stimolante sulle cellule tiroidee. Per le ragioni sopradette potrebbe verificarsi un incremento volumetrico dei noduli. La paziente in gravidanza può dunque presentarsi per: riscontro casuale di noduli, controllo in caso di preesistente patologia nodulare o incremento volumetrico di noduli preesistenti.

L'agoaspirato tiroideo è una procedura indispensabile ai fini della diagnosi in presenza di noduli tiroidei. La gravidanza non è una controindicazione all'agoaspirato e non comporta l'adozione di particolari precauzioni per l'esecuzione. L'infermiere deve informare e tranquillizzare la paziente gravida che deve sottoporsi ad agoaspirato, descrivendole la procedura e dandole indicazioni semplici e chiare. L'agoaspirato è una procedura del tutto sicura e priva di rischi, non è doloroso, ed è paragonabile al dolore riportato per un prelievo di sangue. Il tempo di esecuzione è nell'ordine di pochi secondi, ma è importante mantenere la posizione e non deglutire durante l'esecuzione dell'esame perché l'operatore possa eseguirlo correttamente.

L'infermiere deve preparare accuratamente il materiale necessario per l'esecuzione della procedura (sonda 7.5-10.0 MHz, copri sonda, olio di vasellina, comuni vetrini per striscio, citofix, siringa con ago 21 - 25 G), posizionare l'ecografo vicino al lettino visite ed assicurarsi

che la paziente gravida possa assumere con facilità ed in sicurezza la posizione richiesta per l'esame. Importante è preparare accuratamente la modulistica per l'invio dei vetrini in anatomia patologica, secondo procedure e modalità concordate con il laboratorio di riferimento. L'infermiere deve aiutare la paziente ad assumere la corretta posizione, supina e con il capo lievemente iperesteso, e invitarla a mantenerla durante l'esame. Proteggere la sonda con l'apposito copri sonda, disinfettare accuratamente la cute ed applicare olio di vasellina sterile, l'infermiere porge al medico la siringa con ago di giusto calibro quando gli verrà richiesto. Possibili problemi legati a tale procedura sono: non corretta esecuzione da parte dell'operatore, presenza di vascolarizzazione peri o intralesionale e problemi parzialmente legati all'abilità dell'operatore (depressione dell'aspirazione e ampiezza del movimento). Per questo motivo, mentre l'operatore procederà progressivamente nei movimenti, l'infermiere segnalerà la presenza di materiale nel cono dell'ago in modo che non sia troppo poco o troppo e dunque possa verificarsi forte diluizione ematica. Al termine della procedura è sufficiente fare una leggera compressione con cotone per pochi secondi, non è necessario applicare nessuna medicazione nella zona di puntura. L'infermiere deve dare indicazioni alla paziente circa i tempi e le modalità di ritiro delle risposte in modo da rassicurarla, deve inoltre informarla che non è necessario adottare nessuna precauzione particolare dopo l'esame e che un leggero fastidio nella zona di puntura può essere normale.

In conclusione, l'agoaspirato in gravidanza non comporta rischi o precauzioni particolari e può dunque essere eseguito, anche per poter da un lato tranquillizzare la paziente o, in caso di positività dell'esame citologico, programmare

una strategia che tenga conto dello stato di gravidanza della paziente e quindi della tempistica.

Bibliografia essenziale

1. Barbaro D. Carcinoma tiroideo, teoria e gestione pratica. Società Editrice Universo 2008.
2. Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. *Thyroid* 1994 (4): 433-5.
3. Marley EF, Oertel YC. Fine – needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol* 1997; 16 (2): 122 – 5.

Gestione infermieristica del carcinoma tiroideo nella paziente gravida

Luana Bonomo

Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

15.00 - 16.30

*Casi clinici**Moderatori:* Monia Valota, Marco Attard

Corretta gestione del Diabete Gestazionale: buon outcome materno-fetale

F. Bergonzi, Marinella Marson

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Caso clinico. Arrivavano alla prima visita nell'Ambulatorio Gravidanza due pazienti in precoce età gestazionale.

FT, di anni 37 alla prima gravidanza (15w), si presenta alla nostra attenzione con minicurva glicemica diagnostica per GDM (tempo 60' 211 mg/dl) alla 14w; familiarità per diabete mellito (padre) ed ipertensione arteriosa (padre e madre); in buone condizioni di salute, ma obesa (BMI 34.6, peso pregravidico 100 Kg).

BMT, di 37 anni, già nota per precedente gravidanza complicata da GDM, trattata con terapia dietetica ed insulinica con analogo rapido aspart a cena, ora alla seconda gravidanza (22w); la minicurva anticipata alla 18w era risultata positiva (tempo 60' 189mg/dl) ed l'OGTT 100 g alla 20w diagnostico per GDM (tempo 0':80, 60': 169, 120': 173, 180': 150 mg/dl); presentava familiarità negativa per diabete mellito, positiva per ipertensione, APR muta, il controllo ad un anno dalla conclusione della prima gravidanza complicata da GDM era risultato indicativo di normotolleranza glucidica (OGTT 75 tempo 0': 93, 120': 109mg/dl); paziente normopeso (BMI 19.24, peso pregravidico 51 Kg).

Discussione circa l'anticipo della minicurva glicemica in pazienti a rischio, la diagnosi alla minicurva glicemica.

Metodi di studio: entrambe le pazienti hanno iniziato un regime dietetico ipoglicidico di 1580 Kcal e rispettivamente 1800 Kcal, con percentuale di carboidrati di circa 45%. FT ha

necessitato a partire dalla 22w anche di trattamento insulinico con analogo rapido aspart a cena per modesto controllo dei valori glicemici, mentre BMT ha richiesto un adeguamento della dieta alla 29w per lo stesso motivo.

Discussione riguardante la terapia insulinica: quale insulina risulta più appropriata, la corretta somministrazione e gestione della terapia insulinica in gravidanza, il ruolo di una buona motivazione nella compliance dietetica.

Le pazienti hanno eseguito visite diabetologiche ogni due settimane (controllo da parte del team responsabile dell'Amb. Gravidanza: diabetologo, dietista ed infermiera con adeguato counseling), hanno monitorato la glicemia domiciliare secondo uno schema a scacchiera con circa 25 controlli stick alla settimana, hanno eseguito controllo di glicemia, emoglobina glicata ed esame urine mensilmente; oltre alle abituali ecografie, ne è stata prevista una ulteriore alla 35w per l'ecocardiogramma fetale ed il controllo della crescita del nascituro.

Risultati: FT ha partorito con PVN alla 40+2w una bimba di 2.85 kg in buon stato di salute; il peso materno a fine gravidanza era risultato 86 kg (-14 kg dal pregravidico), a 15 giorni dal parto la paziente pesava 77.5 kg (-22.5 kg dal pregravidico) ed il controllo glicemico risultava ottimale, era molto contenta della gravidanza; ora in attesa di follow-up postgravidico nell'ambito del protocollo postparto (OGTT 75 a 3 mesi, 1, 3 e 5 anni dal parto).

BMT ha partorito alla 38+2w con PVN un

bimbo di 2.920 kg che sta bene; l'incremento ponderale materno in gravidanza è stato di 10 kg (peso fine gravidanza 61 kg), 15 giorni postparto 53 kg; la paziente ha già eseguito il primo controllo a tre mesi dal parto con OG-TT 75 indicativo di ridotta tolleranza glucidica (tempo 0' 105, 120' 150 mg/dl). Al momento ha ripreso il trattamento dietetico e segue una regolare attività fisica – è attesa per il controllo ad un anno dal parto.

Discussione sull'importanza del controllo

della tolleranza glucidica post-parto: quale test usare.

Conclusioni: la gestione integrata ed intensiva della gravidanza complicata da GDM ha permesso un buon compenso glicemico materno in gravidanza, un buon controllo del peso corporeo materno e la nascita di un bimbo sano. Come già noto dalla letteratura, plurime gravidanze complicate da GDM si associano alla persistenza a breve termine di alterazioni della tolleranza glucidica dopo il parto.

Neoplasia tiroidea

Carmen Borghi

Milano

Neoplasia tiroidea in gravidanza

Domenica Impallomeni

Endocrinologia e malattie del metabolismo, Az. Osp. di Verona

La maggior parte dei noduli tiroidei di natura maligna sono Carcinomi Papillari differenziati (80%), che colpiscono maggiormente giovani donne, in età fertile, con nessuna sintomatologia. Le donne in gravidanza non vengono risparmiate da questa patologia.

In questo caso si prende in considerazione una donna di 35 anni, alla 6° settimana di gravidanza. Nell'incontro programmato con la ginecologa riferisce una lieve sintomatologia, che si manifesta con dolenzia latero-cervicale e disfonia da circa due mesi. Durante l'iniziale raccolta dati della ginecologa, la donna non presenta:

- familiarità per tumori tiroidei;
- precedente esposizione a radiazioni nocive;
- posizione geografica a rischio di insorgenza di tale patologia.

All'esame obiettivo tramite palpazione si rileva:

- nodulo singolo;
- consistenza dura;
- fissità ai piani profondi;
- linfadenopatia laterocervicale.

La presenza di questi fattori rende necessario un approfondimento endocrinologico con accertamenti mirati, per confermare l'ipotesi diagnostica formulata dalla ginecologa: tireopatia nodulare.

Le indagini di laboratorio specifiche ai quali la donna si sottopone sono: TSH, FT3, FT4, TPOab, TG-Ab, calcitonina.

Successivamente la donna si sottopone a specifiche indagini strumentali: ecografia capo e collo, agoaspirato del nodulo.

L'unico esame controindicato in gravidanza è la scintigrafia, poiché l'utilizzo dei radioisotopi è nocivo per il nascituro.

Al termine di questo iter diagnostico la nostra paziente viene inviata all'osservazione di uno specialista endocrinologo con tutta la documentazione derivante dai referti degli esami.

Sulla base dei valori di laboratorio alterati e da quanto rilevato dagli esami strumentali, l'endocrinologo pone diagnosi di carcinoma papillare differenziato.

La strategia terapeutica da adottare in caso di citologia maligna, come nel caso da me descritto, è l'intervento di tiroidectomia totale. La scelta del momento in cui effettuare l'intervento chirurgico deve tenere conto dei rischi potenziali per la madre e per il feto. La grande maggioranza dei carcinomi papillari scoperti nelle donne in età fertile ha una crescita lenta e una scarsa tendenza a metastatizzare; per tale motivo rimandare di qualche mese la chirurgia non modifica la prognosi. La tiroidectomia non è quindi un intervento urgente, non è un'indicazione all'interruzione di gravidanza, ma può essere rimandata a dopo l'espletamento del parto. Tale strategia chirurgica viene accettata dalla protagonista di questo caso clinico. Ovviamente lo specialista durante l'intero iter diagnostico e terapeutico terrà conto dello stato emotivo alterato della gestante. Durante il decorso della gravidanza viene monitorata la funzionalità tiroidea e al termine della gravidanza viene sottoposta ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale con asportazione del linfonodo latero-cervicale.

Con questo caso clinico si vuole mettere in evidenza che:

- la gravidanza non cambia il decorso naturale della patologia;
- il carcinoma papillare differenziato non è motivo valido per l'interruzione di gravidanza;
- l'intervento chirurgico (che rappresenta la terapia di elezione) può essere dilazionato al termine della gravidanza;
- il corso della gravidanza deve essere monitorato con esami specifici.

Nel post-operatorio è importante informare la paziente dei possibili rischi di una futura

gravidanza in donne che come lei sono state operate per carcinoma della tiroide e che successivamente sono state trattate con radioiodio. Infatti, l'esposizione allo iodio radioattivo per scopi diagnostici (scintigrafia) o terapeutici (radiometabolica) potrebbe causare un danno genetico, in grado di pregiudicare il buon esito di una futura gestazione.

Gli studi di follow-up in pazienti con carcinoma tiroideo sembrano escludere un aumento significativo del rischio materno. Anche la terapia con radioiodio non sembra influenzare gravidanze successive, fatta eccezione per un'umentata frequenza di aborti osservata in donne esposte a radioiodio nell'anno precedente al concepimento. In queste pazienti è tuttavia possibile che l'aborto sia facilitato dal mancato raggiungimento di un normale stato tiroideo dopo la ripresa della terapia con levo-tiroxina o dalla somministrazione di dosi eccessive dell'ormone tiroideo.

Si conclude dicendo che allo stato attuale non esistono motivi per sconsigliare la gravidanza, ma, l'unica raccomandazione per queste donne è di rinviare il concepimento a dopo un anno dall'ultima dose terapeutica di radioiodio e in ogni caso fino al raggiungimento di un controllo ottimale con terapia pressoviva con levo-tiroxina.

Bibliografia

1. Chiovato L, Pinchera A. Nodulo Tiroideo In: Pinchera A, Faglia G, Giordano G, Martini L, Eds. Endocrinologia e Metabolismo Fisiopatologia e Clinica. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 1991; 396-400.
2. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 189-218.
3. Hill CS, Clark RL, Wolf M. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 1219-1222.
4. Rosvoll RV, Winship T. Thyroid carcinoma and pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 1039 – 1042.
5. Casara D, Rubello B, Saladini G, et al. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine 131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *European Journal of Nuclear Medicine* 1993; 20: 192 – 194.
6. Suzanne C. Smeltzer, Brenda G. Bare. *Nursing Medico – Chirurgico*. Brunner Sudarth seconda edizione vol. 1 Casa Editrice Ambrosiana 2001.

Il controllo glicemico nel paziente ospedalizzato algoritmi: l'esperienza di Niguarda

Marina Riva

Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano

Il presente documento descrive il percorso diagnostico-terapeutico per l'inquadramento e la gestione di pazienti degenti con iperglicemia/diabete scompensato e si propone quali obiettivi:

- standardizzare in tutta l'Azienda Ospedaliera il trattamento dell'iperglicemia severa e del diabete scompensato nel paziente ospedalizzato, in relazione ai pazienti degenti:
 - in area critica (Terapia Intensiva, UCIC, Centro Ustioni, MURG)

– in area non critica (Medicina Interna e Specialità Mediche; Chirurgia Generale e Specialistica)

- nella S.S. Ostetricia;
- introdurre algoritmi di terapia insulinica e.v. che permettano un'integrazione della prescrizione medica con una gestione infermieristica in parte autonoma, guidata proprio dai criteri previsti dall'algoritmo. Gli algoritmi riportati di seguito si applica-

no ai pazienti degenti con diabete mellito già diagnosticato o con iperglicemia severa di primo riscontro.

La necessità di un rapido e stabile controllo dell'iperglicemia severa durante la degenza ospedaliera origina dal documentato riscontro di una differenza statisticamente significativa della prognosi, a parità di condizioni cliniche, nettamente a favore dei pazienti ricoverati che raggiungono un migliore controllo glicemico (1-3). È da segnalare, tuttavia, che negli ultimi anni si sta affermando un atteggiamento di maggiore prudenza, volto ad evitare i rischi legati ad un'eccessiva aggressività terapeutica, legata alla adozione di obiettivi glicemici eccessivamente ristretti (4,5).

Il gruppo di lavoro ha seguito una metodologia EBM/EBN nella scelta dei documenti di riferimento.

Bibliografia essenziale

1. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
2. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355:1903-11.
3. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-91.
4. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944.
5. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.

ALGORITMO AREA CRITICA "C"

TARGET GLICEMICO: 100 - 139 mg/dl

- Se la Glicemia (GM) >200 somministrare bolo e.v. in base alla formula:
 $[GM \text{ (mg/dl)} / 100] + 1 = \text{unità di insulina regolare da somministrare in bolo}$
- Preparare infusione:
 - in pompa siringa: insulina regolare (Actrapid ® o Humulin R ®) 50 U in 50 ml Fisiologica (1 U/ml)
 - in pompa volumetrica: insulina regolare 50 U in 500 ml Fisiologica (1U/10 ml)
- Iniziare somministrazione in vena in base alla formula:
 $(GM / 100) + 1 = \text{velocità iniziale di infusione in pompa siringa (ml/h); moltiplicare per 10 se pompa volumetrica}$
- Rilevare glicemia ogni ora (e riferirsi a tabella 1 o 2-3 per correzioni) fino a raggiungimento di glicemia target (100-139) stabile (3 determinazioni consecutive), poi ogni 2 h.
- Se glicemia stabile entro il target per 12 ore, passare a determinazioni glicemiche ogni 4 ore, salvo variazioni importanti del quadro clinico (es. ipertensione) o emodinamico.
- Variazione dell'infusione in base alla rilevazione della glicemia (vedi Tab. 1-3)

Tabella 1

Se GM < 50 mg/dl: STOP INFUSIONE DI INSULINA
– infondere 25 g di glucosio e.v. (75 ml Gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15': se ancora <50 mg/dl, infondere 15 g di glucosio e.v. (45 ml Gluc. 33%).
– Quando GM ≥ 100 mg/dl, attendere 1 h, poi ricontrollare: se ancora ≥ 100 mg/dl, riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.
Se GM compresa tra 50-74 mg/dl: STOP INFUSIONE DI INSULINA
– se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): infondere 25 g di glucosio e.v. (75 ml Gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15': se ancora < 75 mg/dl, infondere 15 g di glucosio e.v. (45 ml Gluc. 33%).
– se paziente asintomatico: infondere 15 g di glucosio e.v. (45 ml Gluc. 33%) o somministrare 200 ml di succo di frutta per os; ricontrollare GM ogni 15'.
– Quando GM ≥ 100 mg/dl, attendere 1 h, poi ricontrollare: se ancora ≥ 100 mg/dl, riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.
Se GM ≥75 mg/dl: vedi tab. 2 e indicazione di variazione secondo tab. 3

Tabella 2

GM 75-99	GM 100-139	GM 140-199	GM ≥200	Indicazione di variazione: vedi tab.3
		Glicemia aumentata di >50 mg/dl	Glicemia aumentata	Aumentare infusione secondo colonna B
	Glicemia aumentata di 25 mg/dl	Glicemia aumentata di 1-50 mg/dl o invariata	Glicemia invariata o diminuita di 1-25 mg/dl	Aumentare infusione secondo colonna A
Glicemia aumentata	Glicemia aumentata di 1-25 mg/dl o invariata o diminuita di 1-25 mg/dl	Glicemia diminuita di 1-50 mg/dl	Glicemia diminuita di 26-75 mg/dl	Infusione invariata
Glicemia invariata o diminuita di 1-25 mg/dl	Glicemia diminuita di 26-50 mg/dl	Glicemia diminuita di 51-75 mg/dl	Glicemia diminuita di 76-100 mg/dl	Ridurre infusione secondo colonna A
Glicemia diminuita di >25 mg/dl	Glicemia diminuita di >50 mg/dl	Glicemia diminuita di >75 mg/dl	Glicemia diminuita di >100 mg/dl	Stop per 30', riprende con riduzione secondo colonna B

Tabella 3

ATTUALE VELOCITA' DI INFUSIONE Pompa siringa	colonna A	colonna B
< 3 ml/h	0,5 ml/h	1 ml/h
3 – 6 ml/h	1 ml/h	2 ml/h
6,5 – 9,5 ml/h	1,5 ml/h	3 ml/h
10 – 14,5 ml/h	2 ml/h	4 ml/h
15 – 19,5 ml/h	3 ml/h	6 ml/h
20 – 24,5 ml/h	4 ml/h	8 ml/h
≥ 25 ml/h	≥ 5 ml/h	10 ml/h (avvisare medico di guardia)

GM = Glicemia

ALGORITMO "S"

SCOMPENSO DIABETICO (GM > 250 mg/dl, senza chetoacidosi o encefalopatia iperosmolare)

UTILIZZARE SEMPRE POMPA DI INFUSIONE

Fisiologica (NaCl 0,9%) 500 ml + Insulina Regolare (Actrapid[®] o Humulin R[®]) 50 U (5 ml = 0,5 U insulina)

TARGET GLICEMICO: ≤ 200 mg/dl

- Eventuale bolo e.v. se GM >400: U Insulina = $[GM \text{ (mg/dl)} / 100] + 1$ (arrotondare a unità più vicina) seguito da:

- Infusione continua e.v. : ml/h = $[GM \text{ (mg/dl)} / 10] + 10$ (arrotondare alla decina più vicina)

Esempi: per GM 420 mg/dl: si bolo $420/100 = 4,2 + 1 = 5,2$ → arrotondare a 5 U

infusione $420/10 = 42 + 10 = 52$ → arrotondare a 50 ml (5 U)/h

per GM 310 mg/dl: no bolo; infusione $310/10 = 31 + 10 = 41$ → arrotondare a 40 ml (4 U)/h

MISURARE GM OGNI ORA E REGOLARE INFUSIONE INSULINA:

- Se GM in aumento, aumentare velocità di infusione di 10 ml/h (max 100 ml/h = 10 U/h)
- Se GM in calo, mantenere volume di infusione fino al raggiungimento della classe di GM inferiore (esempio: 400 per GM iniziale 401-500; 300 per GM iniziale 301-400, ecc.). Poi diminuire di 10 ml/h (1 U/h) ad ogni abbassamento di classe GM.
- Quando GM <200, ridurre infusione a 15 ml/h (1,5 U/h), passando ad Algoritmo M
- Se GM >500, chiamare il medico e la variazione di velocità di infusione va siglata dal medico nella colonna "note".

GM	500-401 ⇒	400-301 ⇒	300-251 ⇒	250-201 ⇒	≤ 200	Chiamare medico per iniziare ALGORITMO M
	↓	↓	↓	↓	↓ ⇒	
	≥ 50 ml/h	40 ml/h	30 ml/h	20 ml/h	15 ml/h	

ATTENZIONE: NON AUMENTARE MAI L'INFUSIONE SE GLICEMIA IN CALO

ALGORITMO "M"

MANTENIMENTO EUGLICEMIA (GM ≤ 250)

UTILIZZARE SEMPRE POMPA DI INFUSIONE

Fisiologica (NaCl 0,9%) 500 ml + Insulina Regolare (Actrapid[®] o Humulin R[®]) 50 U (5 ml = 0,5 U insulina)

TARGET GLICEMICO: 120-180 mg/dl

Infondere inizialmente a 15 ml/h (1,5 U/h), regolando poi ogni 2 ore sulla base dei dati di glicemia, secondo il seguente schema:

GM	< 75	75-89	90-119	120-180	181-240	>240
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Stop	Ridurre di 10 ml/h e passare a GM ogni ora*	Ridurre di 5 ml/h	Mantenere invariata	Aumentare di 5 ml/h	Aumentare di 10 ml/h e passare a GM ogni ora*

* Se GM >240 ancora dopo 2 controlli, chiamare il medico. Proseguire poi con controlli orari fino a nuova stabilizzazione (GM entro il target per 3 rilevazioni consecutive).

N.B.: Se GM entro il target per 12-24 h, i controlli possono essere effettuati ogni 3-4 ore

ATTENZIONE: NON AUMENTARE MAI L'INFUSIONE SE GLICEMIA IN CALO

GM = Glicemia

ALGORITMO TRAVAGLIO DI PARTO "T"

Algoritmo infusione a 2 vie (Glucosio + Insulina)

UTILIZZARE SEMPRE POMPA DI INFUSIONE

- a) Glucosata 5% 500 ml
 b) Fisiologica (NaCl 0,9%) 500 ml + Insulina Regolare (Actrapid[®] o Humulin R[®]) 50 U (5 ml = 0,5 U insulina)

TARGET GLICEMICO: 70-120 mg/dl

- a) Glucosata (GL): infondere inizialmente a 100 ml/h
 b) Insulina (INS): iniziare infusione dimezzando il fabbisogno insulinico precedente:
 Velocità infusione ml/h = totale U insulina nelle 24 ore precedenti/4,8
 regolare poi ogni ora sulla base dei dati GM, secondo il seguente schema:

GM	<60	60-69	70-120	121-180	> 180
	↓	↓	↓	↓	↓
	INS: - 5 ml/h GL: 200 ml/h	INS: - 5 ml/h GL: 100 ml/h	INS: invariata GL: 100 ml/h	INS: + 10 ml/h GL: 100 ml/h	INS: + 20 ml/h GL: 100 ml/h

Misurare glicemia capillare (GM) ogni ora: avvertire se 2 valori consecutivi <60 o >180

ATTENZIONE: NON AUMENTARE MAI L'INFUSIONE SE GLICEMIA IN CALO

ALGORITMO IMMEDIATO POST-PARTO "P"

Algoritmo di infusione insulina

UTILIZZARE SEMPRE POMPA DI INFUSIONE

Fisiologica (NaCl 0,9%) 500 ml + Ins. Regolare (Actrapid[®] o Humulin R[®]) 50 U (5 ml = 0,5 U insulina)

TARGET GLICEMICO: 120-150 mg/dl

Primo controllo glicemico (GM) 1 h dopo il parto, poi ogni ora.
 Se GM entro il target per 3 rilevazioni consecutive, passare a controlli ogni 2 ore.

Iniziare infusione di insulina a 5 ml/h (0,5 U/h), solo se:
 GM ≥ 150 mg/dl in 2 rilevazioni consecutive, o comunque ≥ 250 mg/dl,
 regolando poi sulla base dei dati GM, secondo il seguente schema:

GM	< 70	70-119	120-150	151-300	> 300
	↓	↓	↓	↓	↓
	Ridurre di 10 ml/h e passare a GM ogni ora*	Ridurre di 5 ml/h	Mantenere invariata	Aumentare di 5 ml/h	Aumentare di 10 ml/h e passare a GM ogni ora*

* Proseguire poi con controlli orari fino a nuova stabilizzazione
 (GM entro il target per 3 rilevazioni consecutive)

N.B.: Se GM entro il target per 12-24 h, i controlli possono essere effettuati ogni 3-4 ore

ATTENZIONE: NON AUMENTARE MAI L'INFUSIONE SE GLICEMIA IN CALO

GM = Glicemia

INS = Insulina

GL = Glucosata



A stack of books and papers is shown, with a light blue overlay. The books are stacked in a slightly irregular manner, with some pages visible. The text "Domenica 22 novembre 2009" is prominently displayed in the upper center. The overall aesthetic is clean and modern, with a focus on the texture of the paper and the stack of books.

Domenica 22 novembre 2009

Simposi

8.30 - 9.30

Aula Rossa

*Linee guida ATA 2009 sul carcinoma midollare tiroideo***Nadia Cremonini***U.O.C. di Endocrinologia – Ospedale Maggiore-Bellaria – Azienda Usl di Bologna*

Le Linee Guida sul carcinoma midollare della tiroide (CMT), redatte dalla American Thyroid Association (Thyroid, June 2009)(1), sono articolate in 122 raccomandazioni (R.) comprendenti:

- diagnosi e terapia della malattia preclinica;
- diagnosi e terapia della malattia clinicamente evidente;
- valutazione iniziale e trattamento dei pazienti dopo la terapia chirurgica;
- gestione del carcinoma midollare tiroideo residuo o recidivo;
- follow-up e gestione a lungo termine;
- indicazioni per ricerche future.

È stata effettuata la scelta di presentare e discutere parte delle raccomandazioni inerenti il trattamento chirurgico del CMT e il follow-up dello stesso.

R. 61 (grado B) - I pazienti con CMT noto o altamente sospetto, senza evidenza di infiltrazione locale avanzata del tumore primitivo, senza evidenza di linfonodi cervicali metastatici (N1) all'esame clinico ed ecografico e senza evidenza di metastasi a distanza (M1), dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia totale e dissezione profilattica del comparto centrale del collo (livello VI).

R. 62 (grado B) - I pazienti con CMT e sospette metastasi ai linfonodi del VI livello (con normale US dei compartimenti latero-cervicali -LC-), in assenza di M1 o con M1 limitate, dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia totale e dissezione del comparto centrale. Una minoranza della Task Force ritiene indicata dissezione profilattica LC in caso di metastasi del comparto centrale.

R. 63 (grado B) - I pazienti con CMT con sospette N1 dei compartimenti centrale e laterale del collo (con N1 dei compartimenti laterali del collo visibili all'US), in assenza di M1 o con M1 limitate, dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia totale, dissezione centrale e laterale del collo (livelli IIA, III, IV, V).

R. 64 (grado C) - In presenza di malattia metastatica a distanza, può essere appropriata una chirurgia meno aggressiva a livello cervicale, per preservare la fonazione, la deglutizione e la funzione paratiroidea e al contempo mantenere il controllo loco-regionale della malattia per prevenire la morbilità a livello del collo.

R. 70 (grado A) - Pazienti con CMT diagnosticato dopo emitiroidectomia (inclusi quelli con CMT microscopico) dovrebbero essere sottoposti a test per l'oncogene RET, determinazione di CT, e US del collo.

R. 71 (grado B) - Dovrebbero essere proposti ulteriori accertamenti e terapia (incluse radiocalizzazione chirurgica e dissezione del comparto centrale) quando:

- l'istologia rileva tumore multicentrico, iperplasia delle cellule C (CCH), estensione extratiroidea, o malattia al margine chirurgico;
- l'US pone il sospetto di malattia nel lobo controlaterale, o nei compartimenti linfonodali centrale o laterale;
- la ricerca della mutazione RET è positiva, o quando la storia familiare è positiva per MEN 2.

R. 72 (grado B) - I pazienti trattati con emitiroidectomia, che presentano CMT sporadico

monofocale intratiroideo confinato alla tiroide, senza CCH, con margini chirurgici negativi, e senza sospetto di malattia persistente all'US, possono essere indirizzati o alla chirurgia o al follow-up senza chirurgia se dopo oltre due mesi dall'intervento la CT sierica basale è inferiore al limite superiore di norma del range di riferimento. I pazienti con CT sierica basale superiore al range normale di riferimento dovrebbero essere sottoposti a ulteriori accertamenti e terapia (che include radicalizzazione chirurgica e dissezione del comparto linfonodale centrale).

R. 78 (grado C) - In un paziente tiroideotomizzato con livelli dosabili di CT, che in precedenza non è stato sottoposto a dissezione compartimentale del VI livello, in assenza di malattia residua identificabile (US e TC del collo), può essere presa in considerazione una dissezione empirica del comparto centrale, ma rimane controversa.

R. 90 (grado B) - I pazienti con imaging negativa e con livelli sierici di CT dosabili nel post-operatorio dovrebbero essere sottoposti a determinazione di CT e CEA basali, inizialmente ogni circa 6 mesi per valutare il tempo di raddoppio. Nel follow-up il dosaggio di questi marcatori neoplastici e la valutazione clinica dovrebbero essere effettuati a cadenza di $\frac{1}{4}$ del tempo più breve di raddoppio o annuale (cioè seguire il paziente ogni 6 mesi se il tempo più breve di raddoppio è 24 mesi).

R. 92 (grado E) - Nei pazienti nei quali i foci tumorali possono essere resecati senza una morbilità eccessiva, la radioterapia esterna adiuvante sul collo (EBRT) non dovrebbe essere utilizzata in sostituzione della chirurgia.

R. 93 (grado B) - L'EBRT post-chirurgica su collo e mediastino può essere indicata nei pazienti sottoposti a resezione ampiamente incompleta (resezione R2). Prima di iniziare l'EBRT, i clinici dovrebbero verificare che sia stato effettuato un trattamento chirurgico ottimale, in quanto un re-intervento dopo EBRT è molto più difficoltoso o può non essere sicuro o tecnicamente possibile.

R. 94 (grado C) - L'EBRT post-chirurgica

adiuvante su collo e mediastino può essere considerata:

- nei pazienti con riscontro di margine(i) positivo(i) microscopico(i) (resezione R1) in seguito a intervento per malattia di volume da modesto a elevato coinvolgente il VI livello e uno o entrambi i comparti LC (2A-V);
- nei casi di malattia con volume da modesto a elevato con margini chirurgici negativi (R0) con estensione di N1 ai tessuti molli, qualora la CT sierica post-operatoria sia dosabile in assenza di M1.

I clinici dovrebbero essere certi che l'intervento chirurgico sia stato effettuato in modo ottimale prima di procedere con EBRT. (L'opinione della Task Force non è stata unanime in quanto alcuni componenti hanno sollevato dubbi sui benefici dell'EBRT in queste condizioni).

R. 95 (grado E) - L'EBRT post-chirurgica adiuvante su collo non dovrebbe essere utilizzata con l'intento di trattare livelli sierici di CT persistentemente elevati, in assenza di margini positivi macroscopici o microscopici, o di volume della malattia a livello cervicale da modesto a elevato con estensione ai tessuti molli extralinfonodali.

Indicazioni per ricerche future. Tra queste riveste un ruolo clinico importante l'attenzione crescente per nuove strategie terapeutiche per il CMT metastatico: sono in corso vari trial clinici con inibitori di kinasi, con riscontro di effetti clinici anche importanti, quali la stabilizzazione di malattia, ma per periodi limitati, e con tossicità significativa. È verosimile che una singola target-terapia non sarà il trattamento ottimale per il CMT metastatico, ma che si renderà necessaria una terapia combinata o sequenziale.

Bibliografia essenziale

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of The American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 9: 565-612.

Aula Blu 1

Gestione perioperatoria della patologia endocrina

Feocromocitoma

Flavia Tosi, Corinna Brangani*Endocrinologia, Azienda Ospedale di Verona*

La resezione chirurgica del feocromocitoma rappresenta il trattamento curativo nella maggior parte dei pazienti che sono affetti da questo raro tumore. Il successo di tale trattamento tuttavia dipende da una appropriata terapia medica per preparare il paziente all'intervento e per prevenire o trattare le complicanze cardiovascolari e metaboliche legate all'eccesso di catecolamine. Prima e durante l'intervento chirurgico il paziente presenta il rischio di severe crisi ipertensive e di aritmie cardiache, in relazione al rilascio spontaneo o provocato di catecolamine da parte del tumore. Al contrario, una volta che il chirurgo ha isolato il tumore, il rischio è di avere severe crisi ipotensive per la repentina mancanza della azione vasocostrittiva delle catecolamine e per il ridotto volume vascolare dovuto alla precedente protratta vasocostrizione. Priorità del trattamento medico è di evitare o minimizzare l'evenienza di questi eventi avversi.

Abbiamo a disposizione farmaci diversi, ma non esistono a tutt'oggi studi prospettici randomizzati a sostegno di un trattamento piuttosto che un altro. Va anche sottolineato che la variabilità clinica con cui il feocromocitoma si presenta, rende difficile che un singolo trattamento/strategia terapeutica possa essere quello ottimale per ogni paziente.

Va ricordato che l'eccesso di catecolamine espone il paziente con feocromocitoma ad una alterata funzione cardiovascolare. Gli elevati livelli di catecolamine e l'ipertensione arteriosa di lunga data possono essere responsabili di miocardite asettica o cardiomiopatia. Inoltre il vasospasmo indotto dalle catecolamine può esporre il paziente con coronaropatia ad angina

e infarto. Prima dell'intervento dovrebbe pertanto essere sempre effettuata un'accurata valutazione cardiologica.

Vi è un generale accordo sull'opportunità di instaurare un trattamento anti-ipertensivo nel paziente con feocromocitoma che produce catecolamine. I farmaci **antagonisti alfa-recettoriali** sono solitamente il trattamento di scelta. Questi farmaci riducono le resistenze vascolari periferiche e i livelli pressori e si oppongono alla deplezione di volume. In tal modo migliorano la stabilità emodinamica, riducendo sia le crisi ipertensive preoperatorie che quelle ipotensive post-operatorie. Il trattamento deve essere di almeno una settimana, la dose va titolata sul singolo paziente e l'efficacia va valutata sui livelli pressori. Anche nei pazienti normotesi e asintomatici i livelli di catecolamine possono essere elevati e contribuire all'aumento delle resistenze periferiche. Inoltre, anche quando i livelli pressori e di catecolamine sono normali, è possibile che la procedura chirurgica possa provocare la secrezione di catecolamine in un tumore altrimenti silente. Quindi il trattamento medico rimane importante anche nei soggetti normotesi. Gli alfa-antagonisti più usati sono la fenossibenzamina e la doxazosina. La fenossibenzamina è un antagonista non competitivo dei recettori α_1 e α_2 (non selettivo), disponibile in capsule da 10 mg. La sua emivita è di 24h, ma, a causa del tipo di legame, la sua durata di azione è prolungata. La dose di 20-40 mg al giorno è in genere efficace, ma per il controllo della pressione arteriosa può essere incrementata sino a 200 mg al dì. I valori pressori non dovrebbero superare 160/90 mmHg e in ortostatismo non essere < 80/45 mmHg. Gli effetti collaterali includono ipoten-

sione ortostatica, affaticabilità, sonnolenza, costipazione nasale, diarrea, tachicardia (che spesso richiede la somministrazione di β -bloccanti). La doxazosina è un antagonista α 1-selettivo, disponibile in compresse da 2-4 mg, con emivita di 20 h. Poiché il farmaco agisce come antagonista competitivo, può essere spiazzato dalle catecolamine endogene. Il dosaggio richiesto per il controllo della pressione arteriosa varia sino a un massimo di 20 mg/die. Il trattamento con doxazosina è preferito poiché non causa tachicardia riflessa (permettendo di evitare l'associazione del β -bloccante) e perché ha una minore durata di azione, che permette un rapido aggiustamento del dosaggio prima dell'intervento e quindi un minore rischio di ipotensione successivamente. Altri alfa1-antagonisti selettivi, come prazosina e terazosina, hanno emivita più breve (2-3 h), richiedono quindi una somministrazione più frequente.

I **beta-bloccanti**, quali propranololo, atenololo e metoprololo, sono utilizzati nel paziente con feocromocitoma allo scopo di prevenire le aritmie cardiache. Anche se esiste un presupposto fisiopatologico, i dati della letteratura non sembrerebbero confermare la loro efficacia in tal senso. La somministrazione di un β -bloccante è controindicata in assenza di un efficace blocco dei recettori alfa. Il mancato blocco della vasocostrizione alfa-mediata e la perdita della vasodilatazione beta-mediata possono causare un pericoloso rialzo dei valori pressori. Tale effetto è stato osservato anche con l'uso del labetalolo, alfa e beta-antagonista, verosimilmente in relazione con un maggiore effetto antagonista sui recettori beta. Particolare cautela deve essere posta nell'uso di beta-bloccanti in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra, condizione non infrequente legata alla cardiomiopatia da esposizione cronica alle catecolamine.

I **calcio-antagonisti** possono essere utilizzati per il controllo della pressione arteriosa e dei sintomi nel paziente con feocromocitoma. Poiché questi farmaci non causano ipotensione ortostatica né ipotensione post-intervento,

il loro utilizzo risulta appropriato nei pazienti normotesi con occasionali crisi ipertensive parossistiche. I calcio-antagonisti prevengono anche il vasospasmo coronarico e la miocardite catecolamino-indotta. Il controllo pressorio non è secondario alla riduzione della secrezione di catecolamine, ma alla vasodilatazione dovuta al blocco dell'entrata catecolamino-indotta del calcio nelle cellule muscolari vasali. Dosi efficaci di nifedipina vanno da 30-90 mg/die. I calcio-antagonisti possono essere utilizzati in combinazione con gli α 1-antagonisti per il controllo pressorio nei casi di ipertensione resistente.

La **metil-tirosina** è un inibitore competitivo della tiroxina-idrossilasi, enzima chiave nella sintesi delle catecolamine, che converte la L-tirosina in L-DOPA. In genere questo farmaco viene utilizzato per il trattamento delle forme metastatiche di feocromocitoma, ma in pazienti selezionati può essere utilizzato anche per la preparazione all'intervento, quando alfa e beta antagonisti non risultino efficaci. Il dosaggio utilizzato è in genere di 0.5-4 g/die per os. Il suo uso è limitato per gli indesiderati effetti collaterali (affaticabilità, diarrea, ansietà, depressione, cristalluria).

Poiché il feocromocitoma si accompagna a ridotto volume intravascolare, viene raccomandata, in associazione con i vasodilatatori, **l'infusione di salina** o l'introito idrico per os, al fine di ridurre ulteriormente il rischio di ipotensione nel periodo post-chirurgico.

Nel periodo post-operatorio il paziente deve essere attentamente monitorato per 24-48 h per la possibile instabilità emodinamica e metabolica. L'ipoglicemia è un problema che può essere rapidamente diagnosticato e trattato con infusione di glucosata.

Dopo 2 settimane dall'intervento dovrebbero essere ripetuti test ormonali per valutare la possibilità di malattia residua. Anche in caso di negatività dei test, il paziente va monitorato nel tempo per la possibilità di recidiva. Nei pazienti con forme familiari di tumore il follow-up clinico e biochimico è obbligatorio per tutto il corso della vita.

Bibliografia essenziale

1. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann NY Acad Sci* 2006, 1073: 405-16.
2. Pacak K. Approach to the patient. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4069-79.
3. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002, 26: 1037-42.
4. van der Horst-Schrivers, Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. *Ned J Med* 2006, 64: 290-5.
5. Jankovic RJ, Konstantinovic SM, Milic DJ, Mihailovic DS, Stosic BS. Can a patient be successfully prepared for pheochromocytoma surgery in three days? A case report. *Minerva Anestesiologica* 2007, 73: 245-8.

Ipo e ipercalcemia

Pierpaolo Trimboli*, Andrea Palermo**

Spedale Israelitico – Roma*, *Università Campus BioMedico – Roma*

Caso Clinico

Una donna di 50 anni viene sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale per gozzo multinodulare in fase di ipertiroidismo, non controllato con la terapia tireostatica. La paziente è affetta da ipertensione arteriosa essenziale, in terapia con ACE-inibitore, e osteoporosi post-menopausale, in trattamento con risedronato, calcio carbonato e colecalciferolo. In prima giornata post-operatoria, nonostante la mancata sospensione di calcio carbonato e vit. D3, compare grave ipocalcemia (5.9 mg/dl) sintomatica, e viene pertanto intrapreso il seguente schema terapeutico: 2 fl e.v. di calcio gluconato 10% diluito in 100 ml di sol. gluc. 5% da infondere in non meno di 10 minuti.¹ In considerazione dell'immediato ma transitorio effetto della terapia (circa 2 ore), ed a seguito della persistenza della sintomatologia, si rendeva necessario intraprendere terapia infusionale secondo il seguente schema: 50 ml/h di una soluzione contenente 10 fl di calcio gluconato 10% in 1L di sol. gluc. al 5%. Inoltre, consensualmente all'inizio della terapia infusionale, veniva prescritta l'assunzione di supplementi di calcio e vit. D3 per os.² A seguito di questo comportamento terapeutico, si attuava monitoraggio ECG ed attento controllo dei valori della calcemia (ogni 2-4 h) per scongiurare il rischio di ipercalcemia iatrogena.

Dopo 48 h, con il raggiungimento di valori di calcemia costantemente al di sopra di 7.8 mg/dl ed in assenza di sintomatologia, si sospendeva l'infusione, e la paziente veniva dimessa in quarta giornata.

Quesiti per l'audience:

- È corretto l'uso routinario di supplementi di calcio e vit. D3 in prevenzione primaria dell'ipocalcemia post-operatoria?
- Esistono indicatori in grado di prevedere con elevata accuratezza la comparsa e l'intensità dell'ipocalcemia post-chirurgica?

Discussione. L'ipocalcemia può manifestarsi come un semplice dato di laboratorio asintomatico o come una condizione severa che mette il paziente in pericolo di vita. L'ipocalcemia acuta deve essere corretta rapidamente, mentre l'ipocalcemia cronica può essere ben tollerata, ma deve essere trattata per prevenirne le complicanze a lungo termine. L'ipoparatiroidismo secondario a chirurgia tiroidea o paratiroidica è tra le cause più frequenti di ipocalcemia, sia transitoria e acuta (prevalentemente nelle prime 24-48 h post-intervento), sia cronica. Il calcio gluconato rappresenta il cardine del trattamento dell'ipocalcemia acuta e deve essere somministrato e.v. secondo lo schema riportato nel caso descritto. Particolare attenzione deve essere posta alla velocità d'infusione: non meno

di 10 minuti per evitare la comparsa di aritmie cardiache. Pur se non vi è accordo unanime riguardo la somministrazione di calcio per os nel primo post-operatorio, l'atteggiamento prevalente prevede l'uso di sali di calcio (1000 mg x 2-3/die), anche in assenza di ipocalcemia sintomatica. Tale comportamento previene un possibile episodio di ipocalcemia acuta.

Recentemente alcuni autori hanno dimostrato l'utilità della determinazione del PTH nel peri-operatorio, e in particolare nell'immediato post-operatorio. Il suo dosaggio sarebbe infatti in grado di predire, con elevata accuratezza, l'eventuale comparsa di ipocalcemia.³ In particolare, valori di PTH normali si associano a normocalcemia, livelli ridotti di PTH correlano raramente con ipocalcemia, mentre valori di PTH indosabili predicono ipocalcemia post-chirurgica con elevata sensibilità. Da quanto riportato in letteratura sarebbe dunque sempre indicata la valutazione del PTH subito dopo l'intervento (a 10', a 4h, o a 6h). Questo atteggiamento, oltre che migliorare la gestione post-operatoria del paziente, potrebbe garantirne una dimissione più precoce, riducendo così i tempi e i costi del ricovero.

La determinazione del PTH peri-operatorio ha un notevole impiego soprattutto nell'approccio chirurgico all'iperparatiroidismo, grazie alla breve emivita della molecola (< 5'). Dal 1988

è stata infatti descritta la valutazione del PTH in due tempi differenti: prima dell'incisione e a distanza di 10'-20' dall'asportazione dell'ultima ghiandola patologica. Un declino dei valori di PTH > 50% è altamente predittivo di guarigione, con un valore predittivo positivo che varia da 85% a 98% nei diversi lavori della letteratura. Mentre l'uso di questa metodica è altamente accurato in caso di malattia di una sola ghiandola paratiroidea, è meno efficace in caso di iperplasia paratiroidea multipla.⁴

Bibliografia essenziale

1. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative Hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009, 19: 967-73.
2. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008, 336: 1298-302.
3. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008, 32: 1367-73.
4. The American Association of the Clinical Endocrinologists and The American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005, 11: 50-4.

Ipercortisolismo

Claudia Battista, Fabrizio Diacono*

*Endocrinologia, Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG), *Taranto*

La funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nei pazienti con adenoma ipofisario ACTH-secernente è differente rispetto a quella di soggetti con altri tumori ipofisari e la gestione perioperatoria di questi paziente non è uniforme.

Nei soggetti con normale funzione ipofisaria sottoposti a procedure chirurgiche o anestesologiche è stata dimostrata un'augmentata secrezione di ACTH e cortisolo. Analoga situazione è stata descritta nei pazienti con acrome-

galia e con adenomi ipofisari non secernenti. Queste modifiche nell'asse HPA suggeriscono che nel periodo post-operatorio ipofisario potrebbe verificarsi un iniziale aumento dei livelli di ACTH e cortisolo a causa dello stress anestesologico e chirurgico.

Nei pazienti con adenoma ACTH-secernente la secrezione autonoma di ACTH da parte del tumore stimola un eccessivo e persistente incremento di secrezione del cortisolo. Ciò de-

termina, attraverso un feed-back negativo, la soppressione della secrezione endogena di CRH e ACTH. Pertanto, nella fase immediatamente successiva all'intervento chirurgico di asportazione dell'adenoma si verificherà un transitorio ipocortisolismo dovuto alla soppressione secondaria o terziaria dell'asse HPA. Di conseguenza, lo sviluppo di un deficit di ACTH post-intervento è indicatore di remissione della malattia.

Questo differente profilo ormonale dell'asse HPA solleva alcuni quesiti riguardanti la valutazione perioperatoria di tali pazienti: quale criterio dovrebbe essere adottato per definire guarita la malattia, quali test ormonali utilizzare, quale è il momento migliore per rivalutare il paziente.

In letteratura i dati sui criteri di remissione della malattia sono discordanti, poiché in alcuni studi sono stati considerati livelli di cortisolo < 2 mcg/dl, in altri livelli < 5 mcg/dl. Test dinamici con CRH o desmopressina possono essere utilizzati nella valutazione di remissione della malattia, ma dati, anche recenti, hanno dimostrato una bassa specificità ed un basso valore predittivo degli ultimi due test. È stato inoltre proposto l'utilizzo del cortisolo salivare come test per monitorare i pazienti post-intervento. Sicuramente il dosaggio del cortisolo sierico post-intervento rappresenta ancora il marker più utilizzato per valutare l'attività di malattia, ma non esiste uno standard riguardo il periodo ottimale per effettuare tale determinazione. Alcuni autori consigliano controlli frequenti e ripetuti della cortisolemia già nell'immediato periodo post-operatorio, altri effettuano il controllo in un periodo compreso tra 5 e 14 giorni dopo l'intervento e almeno 24 ore dopo la sospensione della terapia sostitutiva. Quest'ultima operazione viene iniziata nell'immediato periodo post-operatorio, rendendo difficile il dosaggio del cortisolo nella fase precoce post-intervento.

Usualmente un valore di cortisolo al mattino < 1.8 mcg/dl entro 2 settimane successive all'intervento è considerato il migliore indice di remissione della malattia. Tuttavia, anche utilizzando tale criterio sono stati descritti casi di recidive.

Alcuni centri hanno abbandonato la routinaria somministrazione di glucocorticoidi durante le prime ore dopo la chirurgia, a differenza

di altri che continuano ad utilizzare glucocorticoidi durante e dopo l'intervento. In realtà, la procedura di utilizzare la terapia sostitutiva immediatamente dopo l'intervento non è stata mai confermata da studi prospettici. Certamente, nei pazienti guariti, quando i livelli di cortisolo sierico risultano < 2 mcg/dl, o quando sono presenti segni clinici di insufficienza surrenalica la terapia sostitutiva deve essere iniziata. Il mancato riscontro di ipocortisolismo post-intervento richiede una rapida rivalutazione del paziente, tenendo sempre in considerazione la presenza di possibili fattori confondenti che potrebbero complicare l'interpretazione dei risultati, come l'ipercortisolismo mild o ciclico. Alcuni pazienti, in particolare quelli con iperplasia surrenalica bilaterale macronodulare e con autonomia funzionale delle lesioni surrenaliche, possono presentare ipersecrezione di cortisolo anche dopo completa rimozione del tumore ipofisario. Naturalmente l'ipercortisolismo persistente potrebbe verificarsi in caso di fallimento della chirurgia e mancata asportazione dell'adenoma ipofisario.

Bibliografia essenziale

1. McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, 44: 1–6.
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593–602.
3. Krikorian A, Abdelmannan D, Selman WR, et al. Cushing disease: use of perioperative serum cortisol measurements in early determination of success following pituitary surgery. *Neurosurg Focus* 2007, 23: E6.
4. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol* 1993, 38: 73–8.
5. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid Replacement in Pituitary Surgery: Guidelines for Perioperative Assessment and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2745–50.

Aula Blu 2

*Meet the expert - Deficit erettile nelle malattie metaboliche***Antonio Aversa***Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università di Roma Sapienza*

La disfunzione erettile (DE) è un disturbo strettamente associato alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare ed alla presenza di ateromasia carotidea e/o coronarica, fattori a loro volta correlati con la presenza di patologia dismetabolica. È stato osservato che fino al 64% degli uomini con infarto del miocardio avevano presentato precedentemente all'evento cardiaco disturbi di erezione e che più del 55% dei pazienti sottoposti a intervento di by-pass aorto-coronarico aveva manifestato DE prima dell'intervento chirurgico. Recentemente è stata osservata elevata incidenza di malattia coronarica in pazienti di età > 45 anni con DE a presunta patogenesi vascolare, in assenza di alcuna sintomatologia cardiovascolare. Queste ed altre evidenze suggeriscono che la DE possa essere un fattore di rischio per atero-trombosi coronarica ed un marcatore di progressione di malattia nel post-infarto. Il fattore in grado di legare la DE con lo sviluppo dell'aterotrombosi è rappresentato dalla disfunzione endoteliale, causata e mantenuta dai vari fattori di rischio comuni alla DE e all'aterotrombosi, quali diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, fumo. Poiché la disfunzione endoteliale rappresenta la prima alterazione funzionale di un danno vascolare, è facile intuire come i distretti vascolari maggiormente dipendenti da una dilatazione endotelio-dipendente ne siano più colpiti. Infatti, mentre a livello dei sistemi circolatori con meccanismi di compenso arteriolare è possibile che questi possano sopperire per lungo tempo alla mancata vasodilatazione endotelio-mediata, a livello dei sistemi circolatori, come quello penieno, strettamente dipendenti dalla dilatazione endotelio-mediata e poco sensibili ai controlli metabolici ed arteriolarari locali, l'alterazione funzionale dell'endotelio ha un immediato corrispettivo funzionale. La

disfunzione endoteliale determina DE, poiché proprio l'endotelio svolge un ruolo centrale nei meccanismi fisiologici dell'erezione. Infatti, il meccanismo dell'erezione inizia quando l'endotelio dei vasi del pene e delle lacune dei corpi cavernosi rilascia ossido nitrico (NO), che attiva l'enzima guanilato-ciclastasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP) nelle cellule della muscolatura liscia del corpo cavernoso, producendo l'erezione. Il cGMP viene scisso all'interno del corpo cavernoso ad opera dell'enzima fosfodiesterasi tipo 5 (PDE-5), che determina poi la detumescenza. Essendo l'NO il prodotto principale dell'attività endoteliale, è evidente che quando si ha disfunzione endoteliale si può avere DE. In soggetti con ridotta funzione endoteliale, l'azione di sostanze (ad es. omocisteina) o meccanismi che interferiscono con la vasodilatazione (ad es. ipertono adrenergico) può determinare la latenziazione della DE.

La associazione tra sindrome metabolica (SM), DE e diminuzione dei livelli sierici di testosterone (fenomeno spesso correlato con l'invecchiamento) è ormai nota in letteratura. Studi trasversali hanno dimostrato che anche una condizione frequente come il diabete mellito si associa a DE, con concomitante riduzione significativa dei livelli plasmatici di testosterone nel 33% circa dei casi. L'obesità viscerale presente in questi soggetti contribuirebbe quindi a determinare questa condizione di ipogonadismo, modificando sia la secrezione gonadotropinica ipofisaria, che quella testicolare di testosterone, attraverso un meccanismo mediato dagli alti livelli circolanti di leptina correlati all'obesità, determinando una prevalenza di obesità di circa il 70% in uomini con DE. Gli androgeni sono fondamentali, oltre che per il mantenimento dei caratteri sessuali secondari,

della funzione sessuale e della spermatogenesi, anche per una corretta funzione metabolica, muscolare, emopoietica, e per una corretta distribuzione della massa corporea e della densità minerale ossea, nonché per il loro effetto sulla funzione cardiovascolare e cognitiva.

È sulla base di queste considerazioni che risulta evidente la necessità di un approccio interdisciplinare, in quanto la presenza di DE, condizione molto frequente nell' uomo, comporta un'occasione unica di essere sottoposto a visita medica durante il processo di invecchiamento. È quindi plausibile che la terapia della DE, quando identificata una causa di natura dismetabolica, debba essere innanzitutto rivolta a modificare i fattori di rischio ed a correggere le co-morbilità, quali dislipidemia, scompenso diabetico, obesità, ed i livelli di testosterone, prima ancora della somministrazione di farmaci specifici, quali i PDE5 inibitori (sildenafil, vardenafil, tadalafil).

Bibliografia essenziale

1. Aversa A, Caprio M, Rosano GM, Spera G. Endothelial effects of drugs designed to treat erectile dysfunction. *Curr Pharm Des* 2008, 14: 3768-78.
2. Dandona P, Dhindsa S, Chandel A, Chaudhuri A. Hypogonadotropic hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2009, 121: 45-51.
3. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 589-98.
4. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003, 92: 10J-7.
5. Tamler R. Diabetes, obesity, and erectile dysfunction. *Gend Med* 2009, 6 Suppl 1: 4-16.

Aula Gialla 1

Meet the Expert - Alterazioni endocrine in corso di HIV

Paolo Zuppi

Unità Operativa di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini-Roma

Vi è una relazione causale fra infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus) e AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). La mortalità della malattia da HIV nei paesi industrializzati è passata in pochi anni dal 100% all'8% grazie alla HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). L'efficacia della terapia ha determinato una lenta cronicizzazione della malattia e quindi l'elevazione dell'età media della popolazione HIV+.

Oss. I pazienti HIV+ presentano osteopenia, con riduzione del turn-over osseo proporzionale alla gravità della malattia e aumentata incidenza di fratture. L'etiopatogenesi è multifattoriale (virale, patologia cronica debilitante, cattive abitudini di vita, effetto iatrogeno). La

terapia è basata su miglioramento delle abitudini di vita, integrazione di vitamina D, alendronato per os.

Tiroide. Vi è riduzione dei valori di T3 proporzionale alla gravità della malattia. La riacquisita competenza immunitaria all'instaurarsi della terapia HAART può determinare l'insorgenza di patologie tiroidee autoimmuni.

Surrene. Vi è aumentata prevalenza di insufficienza surrenalica rispetto alla popolazione sana, ma non sembrerebbe indicato uno screening in assenza di sospetto clinico. Vi è riduzione degli androgeni surrenalici, per cui è stata suggerita la terapia con DHEA, ma i dati sull'efficacia di tale terapia sono tuttora contrastanti.

Ormone della crescita (GH). Sebbene nei pazienti HIV+ i valori sierici di GH siano normali o addirittura aumentati (resistenza periferica), è stata proposta la terapia con GH in alcune situazioni quali wasting syndrome, osteoporosi, lipodistrofia. Alcuni lavori indicherebbero un possibile effetto positivo sul sistema immunitario.

Gonadi maschili. Sono stati riscontrati ispessimento della membrana basale, fibrosi peritubulare e infiltrato interstiziale con diminuita spermatogenesi. I livelli di testosterone si riducono con il peggiorare delle condizioni generali.

In circa il 60% dei casi sono presenti riduzione della libido e deficit erettile ad eziopatogenesi multifattoriale (cachessia, malattie sistemiche, disordini neurologici, farmaci, inibitori delle proteasi). A causa della possibile interferenza con la terapia HAART, è bene iniziare gli inibitori della fosfodisterasi con dosaggi bassi.

Bibliografia essenziale

1. Lee G, Grunfeld C. AIDS endocrinopathies. In Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th edition. New York, McGraw-Hill, 2007, p 894.

Aula Gialla 2

Meet the Expert - PET in endocrinologia: indicazioni e pitfalls

Luca Giovanella

Divisione di Medicina Nucleare e Centro PET/CT, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana - Bellinzona (Svizzera)

La tomografia ad emissione di positroni (PET) si basa sulla rilevazione in coincidenza di radiazioni gamma di alta energia (511 KeV) emesse per annichilazione positrone/elettrone, attualmente sempre integrata da acquisizioni CT nella stessa apparecchiatura (*tomografo ibrido PET-CT*). Il radiofarmaco più utilizzato in clinica è il Fluoro-18-desossi-glucosio (^{18}F FDG) che consente di valutare il metabolismo glucidico cellulare (aumentato nei tessuti tumorali per sovra-espressione dell'esochinasi e di GLUT1). I tumori endocrini, caratterizzati da una relativa indolenza dal punto di vista proliferativo, presentano spesso una "normale" captazione di ^{18}F FDG. Tuttavia le neoplasie aggressive "*ab initio*" e quelle che si de-differenziano nel tempo presentano un significativo incremento del metabolismo glucidico cellulare e quindi della captazione del ^{18}F FDG.

Indicazioni della ^{18}F FDG-PET/CT in endocrinologia clinica

Carcinomi tiroidei differenziati. Le neopla-

sie ben differenziate mantengono elevata affinità per il radioiodio e non accumulano ^{18}F FDG. Viceversa, nel carcinoma a cellule di Hürtle e nelle neoplasie de-differenziate la funzione di organificazione dello iodio viene persa, mentre il ^{18}F FDG è avidamente incorporato. La ^{18}F FDG-PET/CT è quindi indicata per la stadiazione e la localizzazione di recidive e metastasi nei pazienti con DTC iodio-negativi.

Carcinoma tiroideo anaplastico. GLUT-1 è intensamente sovra-espresso nel carcinoma anaplastico tiroideo, che, infatti, presenta elevata avidità per il ^{18}F FDG. Lo studio ^{18}F FDG-PET(-CT) è pertanto utile in fase di work-up diagnostico di questa neoplasia.

Carcinoma midollare tiroideo. La captazione di ^{18}F FDG risulta elevata nel carcinoma midollare tiroideo e la PET(-CT) ha dimostrato particolare utilità nei pazienti con recidiva biochimica (incremento calcitonina e/o CEA) ed imaging convenzionale negativo.

Un caso particolare: incidentaloma tiroideo PET-positivo. La diffusione della PET(-

CT) in ambito clinico ha evidenziato una discreta frequenza di incidentalomi tiroidei captanti il ^{18}F FDG in pazienti sottoposti all'indagine per altri motivi. In questi casi la probabilità di carcinoma tiroideo è del 30-40% e, pertanto, è necessaria la citoaspirazione (nel caso in cui tale accertamento possa modificare la gestione e la prognosi del paziente oncologico).

Carcinomi neuroendocrini. GLUT-1 risulta sovra-espresso nei tumori neuroendocrini de-differenziati (i.e. carcinomi neuroendocrini poco differenziati), che, spesso, risultano negativi alla scintigrafia (o PET) con analoghi radiomarcanti della somatostatina. L'utilizzo della ^{18}F FDG-PET(-CT) è pertanto ristretto a questi casi, quale indagine di valutazione dell'estensione di malattia e per la valutazione della risposta. Inoltre, l'aumentata captazione di ^{18}F FDG in lesioni SSTR-positiva predice una minore efficacia del trattamento con analoghi beta-emittenti della somatostatina (i.e. ^{177}Lu o ^{90}Y -DOTATOC).

Carcinoma surrenale. Presenta elevata captazione di ^{18}F FDG ed è pertanto utile in fase

di stadiazione e studio della risposta. L'uptake di ^{18}F FDG a livello di masse surrenali incidentali è utile nella diagnosi differenziale, specialmente in caso di attenuazione CT > 10 UH (circa 30% degli adenomi surrenalici).

PET(-CT) con traccianti non-FDG

^{124}I iodio. La metodica presenta elevata sensibilità e specificità, che, unite ad una bassa dose radiante ai pazienti, fanno della ^{124}I -PET(-CT) una possibile alternativa alla scintigrafia whole body con ^{131}I iodio nel follow-up del DTC. Inoltre, potrebbero facilitare e diffondere l'uso di metodiche dosimetriche per ottimizzare le attività di ^{131}I iodio somministrate a scopo terapeutico nei pazienti con DTC metastatico.

^{68}Ga -DOTANOC/DOTATATE. La marcatura degli analoghi della somatostatina con traccianti positrone-emittenti e la conseguente possibilità di eseguire studi PET(-CT) ha consentito di aumentare la già notevole accuratezza diagnostica della scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide. La metodica (che presenta attualmente costi elevati) potrebbe completamente sostituire, in futuro, lo studio scintigrafico (Octreoscan®).

Statement AME-AIT (Associazione Italiana della Tiroide)

9.30 - 10.30

Aula Rossa 1

*Gestione del nodulo e del carcinoma tiroideo in gravidanza**Management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer in pregnant women*

Panelist: Alberto Baroli, Paolo Beck-Peccoz, Luca Chiovato, Roberto Negro, Enrico Papini, Maria Pia Pisoni, Michele Zini

Speaker: Rinaldo Guglielmi

Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

Thyroid Nodules

- Pregnant women diagnosed with a thyroid nodule should be reassured and evaluated in the same way as if they were not pregnant
- In the diagnostic work-up only thyroid radionuclide scanning is contraindicated
- Fine needle aspiration (FNA) biopsy under ultrasound (US) guidance should be always performed for thyroid nodules with suspicious clinical or US findings
- Women with a cytologically benign thyroid nodule are followed-up without treatment provided that thyroid function is within the normal limits. Due to the goitrogenic effect of pregnancy, a near-suppressive L-thyroxine treatment may be considered in areas of mild to moderate iodine deficiency
- Those whose nodules show a progressive growth or US features of malignancy should have a repeat FNA biopsy
- Surgery must be deferred to post partum period for multi-nodular goiters with benign cytology and mild pressure symptoms
- Women with a follicular lesion (class TIR 3 - SIAPEC) should have a close clinical and US follow-up. In the absence of a rapid nodular growth, suspicious US findings or worrisome cytological features, surgery may be deferred to post partum period

Differentiated Thyroid Cancer (DTC)

- If DTC is discovered in the 1st or the early

2nd trimester, pregnancy should not be interrupted and surgery can be offered in 2nd trimester

- If DTC is discovered in the late 2nd or the 3rd trimester, surgery should be deferred to post partum period
- Women with DTC with no evidence of aggressive or advanced disease who elect to wait for surgery until after delivery may be reassured that most DTC are slow growing and that surgery soon after delivery is unlikely to change prognosis
- In pregnant women with a previously treated thyroid cancer, it is appropriate to administer thyroid hormone to achieve a slightly suppressed but detectable TSH, always avoiding L-thyroxine-induced thyrotoxicosis
- After surgery, radioiodine (RAI) therapy should not be given to women with DTC who are still breast-feeding
- Breast feeding should be stopped by at least 8 weeks before RAI; dopaminergic agents may be useful to stop lactation
- RAI treatment may be deferred until 6-12 months after delivery unless there is evidence of aggressive or advanced disease
- A further pregnancy should be avoided for 6 months in women who receive therapeutic RAI doses to ensure stability of thyroid function, confirm remission of thyroid cancer and reduce the risk of a possible miscarriage

Meet the expert

9.30 - 10.30

Aula Gialla 1

Terapia Anabolica dell'osteoporosi

(con Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Scheletriche)

Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma "Sapienza"

È stato l'endocrinologo americano Fuller Albright ad intuire circa 80 anni or sono le potenzialità anaboliche dell'ormone paratiroideo (PTH). Infatti, l'effetto catabolico sull'osso di quantità elevate dell'ormone, secrete in maniera continua, come si osserva nell'iperparatiroidismo, era noto da tempo. Al contrario, l'azione anabolica risultava evidente allorquando l'ormone venisse somministrato in modo intermittente ed a dosi ridotte. Quest'ultima osservazione ha determinato molti anni dopo l'introduzione in commercio del teriparatide (ormone paratiroideo ricombinante 1-34) e, più recentemente, del PTH 1-84 (molecola intera) per il trattamento dell'osteoporosi. Tali molecole rappresentano una nuova classe di farmaci ad attività spiccatamente anabolica e si affiancano ai farmaci anticatabolici.

Attualmente non sono del tutto noti gli esatti meccanismi attraverso cui l'ormone paratiroideo esercita la sua azione anabolica, probabilmente perché sono contemporaneamente coinvolte numerose cellule (osteoblasti, osteociti, cellule di rivestimento ed osteoclasti) e vie metaboliche. Studi condotti nei topi hanno documentato che la somministrazione intermittente di paratormone inibisce l'apoptosi degli osteoblasti nell'osso trabecolare. È possibile che un simile meccanismo d'azione possa essere responsabile dell'effetto dell'ormone sulla formazione ossea, anche se tale rilievo non è stato ancora dimostrato nell'uomo. Alla base del meccanismo molecolare vi sarebbe l'attivazione di vie metaboliche anti-apoptotiche,

l'inattivazione di proteine pro-apoptotiche e l'aumentata espressione di geni favorenti la sopravvivenza cellulare; inoltre, alcuni degli effetti potrebbero essere ricondotti all'aumentata produzione locale di fattori quale, ad esempio, l'IGF-I. Interessanti sono i dati che dimostrerebbero un'azione anche a livello delle cellule di rivestimento, nonché una transitoria riduzione dell'RNA messaggero che codifica per la formazione della sclerostina da parte degli osteociti, cui consegue un aumento locale dell'intensità del segnale Wnt. Tale effetto rappresenterebbe un meccanismo indiretto attraverso cui il PTH, tramite le cellule osteocitarie, regola l'attività osteoblastica.

In Italia sono attualmente disponibili per la terapia dell'osteoporosi due forme di paratormone, il PTH 1-34 ed il PTH 1-84, il cui utilizzo è limitato ad un periodo di 18 mesi. L'efficacia di questi due composti nel ridurre il rischio di frattura è stata dimostrata in due studi clinici randomizzati.

Nel primo studio, pazienti con osteoporosi sono state trattate giornalmente, per via sottocutanea, con placebo, 20 µg o 40 µg di PTH 1-34. Le pazienti arruolate erano affette da una forma di malattia particolarmente severa, poiché il numero medio di fratture da fragilità in condizioni basali era > 2. Il rilievo più importante dello studio è stato la riduzione significativa delle fratture vertebrali e non vertebrali.

Nel secondo studio sono state trattate con paratormone 1-84 pazienti osteoporotiche, il 19% delle quali aveva fratture prevalenti al

momento dell'arruolamento. Dopo 18 mesi di terapia il rischio di nuove fratture vertebrali si è ridotto del 58%, indipendentemente dalla presenza o meno di fratture vertebrali in condizioni basali; non è stato invece rilevato alcun effetto sulle fratture non vertebrali.

Non sono attualmente disponibili dati sull'efficacia del PTH 1-34 o 1-84 in rapporto alla riduzione del rischio di frattura di femore.

In Italia il frammento 1-34 può essere prescritto anche nei pazienti di sesso maschile affetti da osteoporosi. Tale indicazione deriva essenzialmente dai risultati di uno studio condotto in circa 400 uomini. Durante un periodo di osservazione di 11 mesi la somministrazione quotidiana di 20 µg di teriparatide ha determinato un incremento della BMD lombare del 5.9% e di quella del collo femorale pari a circa l'1.5%, indipendentemente dallo stato gonadico.

Il PTH 1-34 è stato studiato anche in altre condizioni cliniche. A tale proposito occorre riportare i risultati di un recente studio di confronto con l'alendronato, condotto in pazienti trattati con corticosteroidi, che documenta la superiorità del teriparatide nell'aumentare la densità minerale ossea e nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali morfometriche. Tale studio ha portato alla registrazione del teriparatide, anche in Italia, per il trattamento dei malati con osteoporosi da cortisone.

Lo studio che ha condotto all'approvazione del paratormone 1-34 per la terapia dell'osteoporosi è stato interrotto precocemente in rapporto alla comparsa di osteosarcoma nei ratti cui erano state iniettate dosi equivalenti a somministrazioni giornaliere nell'uomo pari a

30-4500 µg e pertanto estremamente elevate; questo tipo di complicanza è stata osservata anche negli studi condotti negli animali trattati con PTH 1-84. Tuttavia, tale tipo di problema è da considerarsi irrilevante con le dosi (e la durata di trattamento) impiegati per la terapia dell'osteoporosi nell'uomo.

In rapporto ai meccanismi d'azione del paratormone, in alcuni pazienti sottoposti a trattamento è possibile osservare un aumento della calcemia e dell'escrezione urinaria di calcio, unitamente ad un aumento degli indici del turn-over scheletrico. Il farmaco non deve essere pertanto utilizzato in pazienti con ipercalcemia di qualsiasi origine o con valori elevati di fosfatasi alcalina di cui non si conosce l'origine. Il farmaco non va in ogni caso prescritto nei pazienti con mancata saldatura epifisaria o con precedente irradiazione scheletrica, in rapporto ad un aumento del rischio di osteosarcoma. L'ipercalcemia non rappresenta al momento attuale una controindicazione, anche se sono auspicabili una definizione della causa ed una più stretta sorveglianza durante la terapia. Analogo comportamento è consigliabile nei pazienti con storia clinica di gotta, poiché la terapia con teriparatide ha determinato un aumento asintomatico dell'uricemia in una percentuale di casi pari al 15% circa.

È consigliabile una misurazione della calcemia e della calciuria dopo un mese dall'inizio della terapia, che può essere modificata in rapporto al rilievo di anomalie biochimiche (per es. riduzione o eliminazione dell'apporto di calcio, somministrazione dell'ormone a giorni alterni).

Aula Gialla 3

DPP-4 inibitori: implicazione cliniche

Edoardo Guastamacchia, Stefano Genovese*

*Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", *Istituto Humanitas, Rozzano (MI)*

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia metabolica riconosciuta come uno dei maggiori

problemi sanitari di interesse mondiale con un notevole impatto sulla morbilità, mortalità,

qualità della vita e spesa sanitaria; la prevalenza del diabete mellito tipo 2 è in drammatica ascesa, infatti si prevede che nel 2025 ben 350 milioni di soggetti ne saranno affetti. L'eziopatogenesi del diabete mellito tipo 2 è caratterizzata dall'insulino-resistenza periferica, dall'alterata regolazione della produzione epatica di glucosio e dal progressivo declino della funzione beta-cellulare fino all'assoluta insulino-deficienza, che talvolta è già presente al momento della diagnosi^[1]. È noto che un controllo glicemico ottimizzato potrebbe prevenire o almeno ritardare la comparsa e la progressione delle temute complicanze macro- e micro-vascolari^[2].

I farmaci da tempo disponibili per la terapia del diabete mellito tipo 2 in un'alta percentuale di casi non raggiungono gli obiettivi metabolici che le varie società scientifiche raccomandano. È unanimemente riconosciuto che l'alterata attività delle incretine, in particolare del GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1), svolge un ruolo importante nello sconvolgimento metabolico che sottende il diabete mellito tipo 2. Il GLP-1, secreto dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon in risposta al pasto, esplica numerosi effetti pancreatici (stimola la secrezione insulinica, inibisce la secrezione di glucagone e pare, almeno negli animali, inibire l'apoptosi cellulare ed attivare la rigenerazione beta-cellulare con un aumento della massa cellulare) ed extra-pancreatici (riduce l'appetito, aumenta il senso di sazietà, rallenta lo svuotamento gastrico, riduce i valori pressori, la frequenza cardiaca, migliora la vasodilatazione endotelio-mediata ed aumenta la contrattilità del miocardio nel post-infarto). Esso ha un'emivita estremamente breve (2 min), poichè è rapidamente inattivato dall'enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidasi 4); pertanto, la terapia con GLP-1 non può che basarsi sull'inibizione della sua degradazione.

A tale scopo sono stati prodotti gli incretino-mimetici, caratterizzati da un'emivita più lunga del GLP-1. Attualmente è disponibile in Italia solo un analogo del GLP1, l'exenatide (emivita 6-8 ore, somministrata 2 volte al giorno per via parenterale); in avanzata fase di registrazione è un altro agonista del GLP-1, la liraglutide (già in uso in Germania ed in In-

ghilterra), con emivita più prolungata, per cui è sufficiente una somministrazione giornaliera. È comunque in atto la ricerca di formulazioni a emivita più prolungata, così da permettere una somministrazione settimanale o mensile.

L'altra possibilità terapeutica che si giova degli effetti benefici del GLP-1 è basata sull'inibizione selettiva del DPP-4, che consente un'azione più prolungata delle incretine endogene. Gli inibitori di DPP-4 attualmente in commercio sono sitagliptin (Xelevia – Januvia – Tesavel) e vildagliptin (Galvus). Altre molecole sono in fase avanzata di sperimentazione, quali denagliptin, alogliptin e saxagliptin; l'uso di quest'ultimo è stato approvato negli Stati Uniti dalla FDA nell'agosto 2009. Per sitagliptin è prevista un'unica somministrazione giornaliera (100 mg), per vildagliptin invece sono previste 2 somministrazioni quotidiane (50 mg x 2 volte al giorno). A causa della mancanza di dati adeguati, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza, durante l'allattamento, al disotto dei 18 anni e oltre i 75 anni. Il vildagliptin, in seguito all'osservazione di ritenzione idrica verificatasi in alcuni casi, non è indicato in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e deve essere impiegato con cautela in pazienti di classe NYHA I-II. Poiché gli inibitori di DPP-4 sono escreti per via renale, una particolare attenzione è necessaria in caso di insufficienza renale (riduzione posologica). Essi hanno mostrato in numerosi studi omogeneità di effetti rispetto a età, sesso e peso corporeo, con buona riduzione media di HbA1c (meno 0.75%) ed effetto neutro, al contrario dell'exenatide, sul peso corporeo. Studi di efficacia vs trattamenti attivi hanno evidenziato l'inferiorità di vildagliptin verso la metformina in monoterapia, non inferiorità di sitagliptin verso gliptazide e non inferiorità di vildagliptin verso rosigliptazone, pioglitazone e acarbiosio. Sitagliptin e vildagliptin possono, a seconda delle esigenze individuali dei pazienti, essere utilizzati in associazione a metformina, sulfoniluree e glitazoni. Le associazioni sitagliptin-metformina e vildagliptin-pioglitazone hanno evidenziato una maggiore efficacia rispetto alle monoterapie. Un recente studio di confronto fra vildagliptin sommini-

strato 2 volte/die rispetto al sitagliptin in monosomministrazione giornaliera ha evidenziato un'ampia riduzione del MAGE (mean amplitude of glycemc excursions) nel gruppo vildagliptin rispetto al gruppo sitagliptin ($p < 0.01$); ciò suggerisce che la terapia con gli inibitori del DPP-4 debba avere come obiettivo non solo la riduzione dell'HbA1c, ma anche quella delle escursioni glicemiche acute quotidiane^[3]. Vildagliptin sembra migliorare la funzione beta-cellulare in condizioni di digiuno, suggerendo in tal modo che l'inibizione di DPP-4 ha benefici metabolici aggiuntivi a quelli derivati da un aumento del GLP-1 e del GIP mediati dal pasto^[4]. Come già detto, gli inibitori del DPP-4 hanno effetto neutro rispetto al peso corporeo, anche se, in vari studi di confronto con il placebo, hanno presentato un lieve incremento ponderale comunque inferiore se confrontato con i glitazoni e la glipizide. Il rischio ipoglicemico con gli inibitori dei DPP-4 è risultato del tutto trascurabile, tranne quando essi sono utilizzati in associazione alle sulfoniluree, di cui bisognerà ridurre la posologia. Pur avendo gli attuali inibitori del DPP-4 una buona specificità, più evidente per il sitagliptin, non è al momento possibile escludere un certo grado di interazione con DPP-9. Gli inibitori mostrano una buona tollerabilità, anche se è stato documentato per il sitagliptin un aumentato rischio di rinofaringiti ed altre infezioni (sinusiti, infezioni virali delle alte vie respiratorie, infezioni del tratto urinario), nonché, nei primi tre mesi di trattamento, reazioni allergiche (anafilassi, angioedema e dermatiti esfoliative). L'uso del vildagliptin è stato associato a severe reazioni allergiche dermatologiche, infezioni urinarie e ad un aumento delle transaminasi quando assunto in monosomministrazione; effetto non confermato dalla dose refratta^[1].

In conclusione, si può affermare che, nono-

stante il relativo recente avvento degli inibitori del DPP-4, è stata accumulata una notevole mole di evidenze sulla loro efficacia e sicurezza nel trattamento del diabete mellito tipo 2. Il basso rischio di ipoglicemia e l'effetto neutro sul peso corporeo (a differenza delle sulfoniluree, tuttora molto usate) rendono tali farmaci molto interessanti; inoltre, se il benefico effetto sulla massa beta cellulare dovesse esser confermato anche nell'uomo, si potrebbe ipotizzare un intervento di essi più precoce nella storia naturale del diabete mellito tipo 2^[5]. Infine, un aspetto non trascurabile è il costo di questi farmaci, che deve indurre il medico ad una ponderata scelta terapeutica basata sulle peculiarità del paziente.

Bibliografia essenziale

1. Khoo J, Rayner CK, Jones KL, et al. Incretin-based therapies: new treatments for type 2 diabetes in the new millennium. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5: 683-98.
2. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000, 23 Suppl 2: B21-9.
3. Marfella R, Barbieri M, Grella R, et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diab Compl* 2009, Mar 3.
4. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 81-8.
5. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Eur J Intern Med* 2009, 20 Suppl 2: S329-39.

Position Statement AME

11.00 - 12.00

Aula Rossa

Gestione Clinica dell'acromegalia

Renato Cozzi

Endocrinologia, Ospedale Niguarda - Milano

Il trattamento dell'acromegalia è nettamente progredito negli ultimi anni, cambiando radicalmente la prognosi di questi pazienti. Il miglioramento delle tecniche di immagine e dei dosaggi di laboratorio rende possibili diagnosi e follow-up più accurati, il paziente viene spesso operato da un neurochirurgo (NCH) esperto in patologia ipofisaria e il trattamento farmacologico ottiene risultati prima impensabili. Tuttavia, data la complessità di questa malattia, è indispensabile un approccio integrato tra i vari specialisti, motivo che ha portato a questo aggiornamento.

DIAGNOSI

Oltre ai casi in cui il quadro clinico è completo, la malattia va sospettata in quei soggetti che, anche senza grossolane alterazioni fisiologiche, presentano aspetti particolari correlabili alla malattia: sleep-apnea, sindrome del tunnel carpale, cefalea ribelle, disturbi della masticazione, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa non controllata, cardiomiopatia dilatativa, gravi aritmie.

La diagnosi biochimica viene posta con il **dosaggio del GH**, prodotto diretto dell'adenoma ipofisario, e **dell'IGF-I**, la cui sintesi viene stimolata ubiquitariamente dal GH. Valori elevati di GH e IGF-I sono patognomonici di attività di malattia e non richiedono ulteriori esami di laboratorio. Tuttavia, valori elevati di GH si possono riscontrare anche in situazioni fisiologiche e in stati patologici differenti dall'acromegalia, per cui, allorchè il dosaggio di IGF-I non è affidabile per motivi tecnici, bi-

sogna ricorrere al test di soppressione del GH con OGTT: questo permette di differenziare i soggetti sani da quelli con acromegalia, in cui i livelli di GH rimangono > 1 ng/ml. La **RM della sella turcica** mostra la presenza di adenoma ipofisario (micro nel 25-30%, macro nei rimanenti) nella maggior parte dei pazienti.

COMPLICANZE

L'acromegalia è una malattia sistemica, con complicazioni che vanno sempre ricercate con una valutazione clinico-strumentale completa.

Le principali complicazioni interessano il **sistema cardiocircolatorio**: cardiomiopatia acromegalica (con ipertrofia biventricolare concentrica, fino allo scompenso cardiocircolatorio), aritmie (possono essere così gravi da costituire controindicazione all'intervento o portare il paziente a morte improvvisa), ipertensione arteriosa (colpisce più di 1/3 dei pazienti). Sia cardiomiopatia che ipertensione migliorano dopo trattamento efficace della malattia.

Complicazioni metaboliche, quali ridotta tolleranza al glucosio e diabete mellito manifesto, si associano spesso all'acromegalia. Il controllo del diabete di solito migliora notevolmente con il controllo della malattia: gli analoghi della somatostatina (SA), nonostante sopprimano la secrezione insulinica, raramente peggiorano il controllo glicemico; pegvisomant (P) invece lo influenza positivamente.

Complicazioni respiratorie. Le anomalie più frequenti sono la ridotta funzione ventilatoria e la sleep-apnea. Questa causa sonnolenza diurna ed è un fattore di rischio cardiovasco-

lare, perché porta a insufficiente ossigenazione ematica, aritmie, controllo scadente della pressione arteriosa e peggioramento metabolico.

Complicazioni neoplastiche: le neoplasie non sembrano essere causa maggiore di morte in questa patologia. La localizzazione maggiore è al colon, con frequente presenza di polipi adenomatosi, condizione che suggerisce di praticare la colonscopia in tutti i pazienti.

Complicazioni del sistema scheletrico: nella maggior parte dei pazienti sono presenti alterazioni articolari, che possono essere gravemente invalidanti. È molto frequente la sindrome del tunnel carpale, spesso bilaterale. Fratture osteoporotiche sono frequenti nelle donne in post-menopausa e nel maschio ipogonadico.

TRATTAMENTO

L'obiettivo del trattamento è la guarigione della malattia, ma questa viene ottenuta molto raramente. Per questo si preferisce il termine remissione, che implica la normalizzazione dei livelli di IGF-I per età e valori di GH cosiddetti "sicuri" (che si accompagnano alla normalizzazione dell'aumentata mortalità).

Neurochirurgia

È l'unico trattamento che cura in maniera definitiva, con effetto immediato.

I suoi obiettivi sono:

1. asportazione completa dell'adenoma, con risparmio del tessuto ipofisario sano
2. raggiungimento di valori di IGF-I normali per età e di GH < 1 ng/ml dopo OGTT (la soglia può dipendere dalla sensibilità del metodo impiegato ed è stato proposto di abbassarla a < 0.3 ng/ml).

La percentuale di guarigione chirurgica, compresa tra il 15 e il 60%, dipende da criteri utilizzati per indicare la remissione, dimensioni e invasività del tumore, livelli di GH e abilità del NCH. Possono passare fino a 3 mesi dall'intervento per ottenere la normalizzazione dell'IGF-I. Nel 30% dei pazienti si osserva discrepanza tra GH e IGF-I: pazienti con GH < 1 ng/ml ma IGF-I elevata dovrebbero essere considerati patologici.

Il controllo RM va programmato 3 mesi dopo l'intervento. Quando vengono adottati criteri stretti di remissione, la % di recidiva è molto bassa. Nei casi di recidiva, la % di successo chirurgico è ancora minore e aumenta la probabilità di complicanze.

È ancora controverso se il pretrattamento con SA migliora il risultato chirurgico, ma migliora chiaramente quadro clinico, metabolico e comorbidità.

Trattamento farmacologico

L'obiettivo è diverso da quello chirurgico, puntando al raggiungimento di valori di GH definiti "sicuri" dal punto di vista epidemiologico (< 2-2.5 ng/ml) e di IGF-I normali per età.

I farmaci disponibili agiscono bloccando direttamente l'ipersecrezione di GH (dopaminergici, DA, e SA) o la produzione periferica di IGF-I (pegvisomant).

DA: cabergolina (somministrazione orale a dosi di 0.5-3.5 mg/settimana) normalizza i livelli di IGF-I nel 25-35% dei pazienti, specialmente in quelli con valori non elevati di GH/IGF-I. L'ipersecrezione di PRL non costituisce prerequisito per la sua efficacia. Alle dosi maggiori viene suggerito il controllo ecocardiografico, specie nei pazienti con valvulopatia acromegalia.

SA. Octreotide e lanreotide:

- ottengono valori sicuri di GH e normali di IGF-I in almeno il 50% dei pazienti e una loro riduzione consistente in un altro 40%;
- migliorano progressivamente il controllo ormonale senza determinare tachiflassi;
- migliorano i sintomi clinici e le comorbidità in maniera talvolta impressionante;
- riducono le dimensioni del tumore, soprattutto se impiegati come primo trattamento, in modo rapido, progressivo, talvolta fino alla scomparsa.

Il trattamento adiuvante con SA migliora spesso il risultato di una chirurgia primaria inefficace.

La normalizzazione ormonale durante il trattamento con SA può essere prevista in base ai risultati dopo 3-6 mesi di trattamento.

Livelli elevati di GH e dimensioni voluminose dell'adenoma non sono predittori negativi dell'efficacia degli SA. Le dosi usate (in ogni 28 giorni) sono 10-30 mg per Octreotide LAR e 60-120 mg per Lanreotide ATG.

Pegvisomant: per ragioni normative può essere impiegato (alla dose di 10-40 mg/die sc) solo nei pazienti resistenti/intolleranti agli SA e che siano già stati operati o irradiati. P normalizza i livelli di IGF-I nel 76% dei pazienti trattati (mentre i livelli di GH non vanno dosati per interferenza) e migliora il metabolismo glucidico. Durante il trattamento con P la secrezione di GH non rimane controllata, motivo per cui potrebbe verificarsi un aumento delle dimensioni tumorali, osservato nella realtà solo in pochi pazienti con malattia aggressiva oppure in quei pazienti con precedente riduzione volumetrica durante SA. Durante trattamento con P si può osservare aumento delle transaminasi, spesso reversibile, e/o ipertrofia del tessuto adiposo in sede di iniezione.

Trattamenti combinati. La combinazione SA+DA viene suggerita in quei pazienti trattati con SA che raggiungono valori di GH/IGF-I vicino al target. SA+P è un'opzione terapeutica promettente, che può normalizzare i livelli di IGF-I in tutti i pazienti, mantenere il controllo volumetrico del tumore e risparmiare la dose e il numero di somministrazioni di P.

Radioterapia

Sono disponibili 2 tipi di trattamento radiante.

Radioterapia frazionata: somministra dosi refratte multiple, controllando le dimensioni del tumore in quasi tutti i pazienti. L'effetto è lento: dopo 15 anni IGF-I è normalizzata nel 61-84% dei pazienti. Maggiore è il livello iniziale di GH, più lenta è la sua normalizzazione. Va riservata ai grossi residui tumorali. La sua tossicità può essere grave (ipopituitarismo, danno visivo, aumento di malattia cerebro-vascolare con aumentata mortalità, peggioramento della qualità di vita, tumori endocranici secondari, disfunzione neurocognitive).

Radiocirurgia (mediante gammaknife, cyberknife, proton beam): ottiene la radionecro-

si del tessuto patologico con un'unica somministrazione, risparmiando il tessuto cerebrale sano. Va riservata ai piccoli residui e per evitare danni visivi si deve lasciare un margine di sicurezza di almeno 3 mm dalle vie ottiche. Ottiene valori normali di IGF-I nel 54-75% dopo 10 anni, ipopituitarismo nel 5-60% dei casi trattati.

Chi, quando, come irradiare: solo come trattamento adiuvante nei pazienti in cui la terapia medica non controlla l'ipersecrezione ormonale o la crescita tumorale, oppure non è tollerata.

ALGORITMO TERAPEUTICO

La decisione della terapia deve essere influenzata da:

- condizioni cliniche del paziente
- presenza di fattori di rischio (comorbidità, età)
- preferenza personale
- presenza/assenza di difetto campimetrico grave e progressivo o di interessamento neurologico
- caratteristiche neuroradiologiche dell'adenoma ed entità della secrezione di GH.

La NCH efficace normalizza rapidamente GH/IGF-I, ma questo avviene solo nel 50% dei pazienti. D'altra parte, il trattamento medico migliora le condizioni cliniche prima dell'intervento in maniera marcata e talvolta ottiene la stessa soppressione ormonale della NCH primaria.

NCH va usata come **primo trattamento:**

1. nei pazienti con grave danno visivo, danno neurologico, condizioni di emergenza (ipertensione endocranica, apoplezia)
2. adenoma non invasivo, indipendentemente dalle sue dimensioni, per ottenere la remissione del quadro clinico.

Trattamento medico come prima linea (SA come prima scelta):

1. in tutti i pazienti non suscettibili di terapia chirurgica
2. condizioni cliniche scadute
3. outcome chirurgico scadente (adenoma invasivo, valori di GH elevati)
4. rifiuto della chirurgia.

NCH come trattamento di seconda linea:

1. mancata normalizzazione di IGF-I durante SA
2. miglioramento delle condizioni cliniche con terapia medica nei pazienti suscettibili di remissione con NCH.

Reintervento: il reintervento può essere se-

guito più frequentemente da effetti collaterali severi e permanenti, per cui va riservato solo ai pazienti con risultato scadente del primo intervento (grosso residuo) e a quelli con recidiva tumorale, nonostante le terapie mediche o la radioterapia.



Indice degli argomenti

1. Ipotalamo-ipofisi

Criticità nella terapia dei prolattinomi.....	pag.	76
Acromegalia: open issues	pag.	116
Nuove prospettive terapeutiche per acromegalia e malattia di Cushing.....	pag.	201
Acrostudy: sfida all'acromegalia resistente.....	pag.	215
Diagnostica neuroradiologica delle malattie ipotalamo-ipofisarie	pag.	261
Gestione clinica dell'acromegalia	pag.	308

2. Tiroide

Radioiodio e tumori della tiroide: le zone grigie	pag.	48
Hands on Neck Ultrasound: corso base di ecografia tiroidea.....	pag.	83
Procedure eco-interventistiche nella patologia tiroidea	pag.	130
Le tireopatie iatrogene.....	pag.	170
Challenging clinical cases: tiroide	pag.	206
2009 AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines	pag.	212
Le linee guida sul carcinoma midollare tiroideo.....	pag.	292
Gestione del nodulo e del carcinoma tiroideo in gravidanza	pag.	303

3. Diabete mellito e metabolismo

Gestione del rischio globale nel diabete tipo 2: il MMG chiede e lo specialista risponde	pag.	28
Gestione del piede diabetico ischemico	pag.	55
Gestione clinica della retinopatia diabetica	pag.	94
Dalla fisiopatologia alla terapia dell'obesità: nuove evidenze	pag.	102
Diabete e gravidanza	pag.	122
Gestione pratica dell'ipercolesterolemia.....	pag.	151
Il laboratorio nel monitoraggio del compenso glicemico: laboratorista vs clinico.....	pag.	193
Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare.....	pag.	200
GLP-1: future perspectives	pag.	213
Fisiopatologia e trattamento del diabete tipo 2: aggiornamenti e nuove prospettive	pag.	240
Rene e sindrome metabolica: prevenzione della malattia cardiovascolare...	pag.	258
Deficit erettile nelle malattie metaboliche.....	pag.	295
DPP-IV inibitori: implicazioni cliniche	pag.	305

4. Paratiroidi, osso e metabolismo calcio-fosforo

Metabolismo calcio-fosforico nelle malattie extra-endocrine	pag.	88
Vitamin D: current knowledge and future perspectives	pag.	115
Opzioni terapeutiche nell'iperparatiroidismo primitivo.....	pag.	135
Osteoporosi: chi e come trattare	pag.	146
La terapia anabolica dell'osteoporosi.....	pag.	304

5. Surreni e ipertensione endocrina

Ipercortisolismo subclinico.....	pag. 177
Feocromocitoma tra presente e futuro	pag. 252
La gestione perioperatoria della patologia endocrina.....	pag. 294

6. Gonadi

Diabete e gravidanza	pag. 122
Contraccezione ormonale femminile: approccio differenziato	pag. 157
Deficit erettile nelle malattie metaboliche.....	pag. 295

7. Endocrinologia pediatrica

Inquadramento diagnostico del bambino con bassa statura.....	pag. 67
Frontiere della terapia con GH in età evolutiva	pag. 107

8. Oncologia endocrina

Approccio multidisciplinare alla diagnosi e terapia dei NET.....	pag. 16
Radioiodio e tumori della tiroide: le zone grigie	pag. 48
Chemioterapia e target-terapia in endocrinologia oncologica	pag. 234
Le linee guida sul carcinoma midollare tiroideo.....	pag. 292
Gestione del nodulo e del carcinoma tiroideo in gravidanza	pag. 303

9. Diagnostica

Hands on Neck Ultrasound: corso base di ecografia tiroidea.....	pag. 83
Il laboratorio nel monitoraggio del compenso glicemico: laboratorista vs clinico.....	pag. 193
Diagnostica neuroradiologica delle malattie ipotalamo-ipofisarie	pag. 261
PET in endocrinologia: indicazioni e pitfalls.....	pag. 301

10. Gestionale

Responsabilità civile e penale in endocrinologia	pag. 164
L'impiego delle risorse e la formazione specialistica in endocrinologia	pag. 192

11. Varie

L'endocrinologo in terapia intensiva	pag. 39
Metodologia di ricerca sulle banche dati online.....	pag. 44
Anoressia: dalla parte dell'endocrinologo	pag. 184
Le associazioni dei pazienti in endocrinologia	pag. 207
Challenging clinical cases in endocrinologia: iposodiemia.....	pag. 221
I test genetici nella pratica clinica	pag. 242
Trapianto di fegato e complicanze endocrino-metaboliche	pag. 264
Gestione perioperatoria della patologia endocrina.....	pag. 294
Alterazioni endocrine in corso di HIV	pag. 300





impaginazione e stampa a cura
di Scripta s.c.
via Albere 19 - 37138 Verona
tel. 045 8102065 - fax 045 8102064
idea@scriptanet.net - www.scriptanet.net





