



Roma, 9-12 novembre 2017

# L'endocrinologo in Medicina Interna 3

Venerdì 10 novembre 2017 ore 21.00 – 22.00



ITALIAN CHAPTER

## La sindrome delle apnee notturne & acromegalia

**Discussant:**

**Maria Vittoria Davì**

UOS di Endocrinologia  
Policlinico Universitario  
GB Rossi AOUI VERONA



**ENETS** Center of Excellence



Roma, 9-12 novembre 2017

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

**-Novartis**



## CASO CLINICO:



- A.V., maschio, 63 anni
- ricoverato presso l' U.O. ORL, nel luglio 2010, per **sindrome delle apnee notturne di grado severo (OSAS)** associata a **severa sonnolenza diurna (Epworth Sleepiness Scale 21)**, già seguito in altra sede
- previsto intervento chirurgico di correzione setto nasale e lingua (riduzione per **macroglossia**)

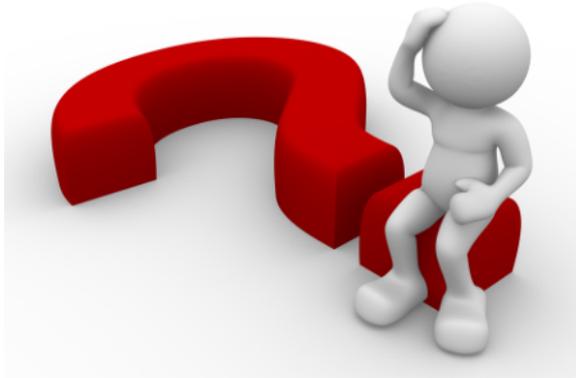




## CASO CLINICO:

### anamnesi:

- Ipertensione arteriosa
- Calcolosi renale → litotrissia
- Anemia sideropenica
- Facies caratteristica

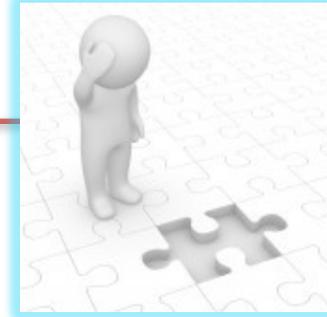


**VISITA  
ENDOCRINOLOGICA-  
INTERNISTICA**



## ELEMENTI DI SOSPETTO:

- Facies caratteristica
- OSAS di grado severo
- Ipertensione arteriosa
- Calcolosi renale



## COSA AVRESTE FATTO A QUESTO PUNTO?



### (**Epworth Sleepiness Scale 21**)

- In primis intervento chirurgico, data la severità dell'OSAS?
- Procrastinare l'intervento per eseguire ulteriori accertamenti?



## Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



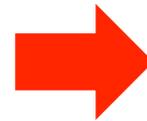
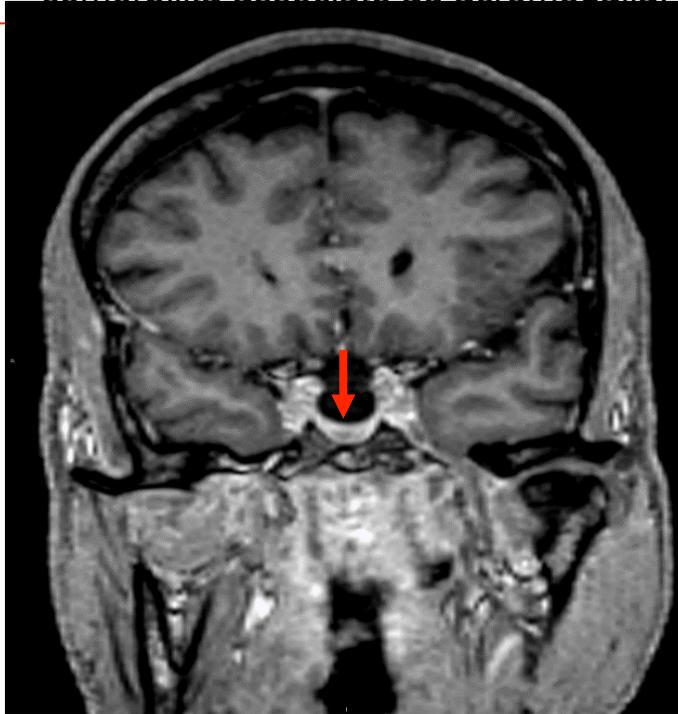
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novemb

Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass

J Clin Endocrinol Metab, November 2014, 99(11):3933-3951

- Raccomandato dosaggio IGF-1 nei pazienti con facies caratteristica per acromegalia
- Raccomandato dosaggio IGF-1 nei pazienti senza facies caratteristica ma con multiple comorbidità associate ad acromegalia: OSAS, DM tipo 2, artrite, ipertensione arteriosa



**RMN IPOFISI**  
**microadenoma**  
**4 mm**





Roma, 9-12 novembre 2017

## ULTERIORI INDAGINI:

- ✓ anemia (Hb 9,1 g/dL, MCV 73,6 fL)
- ✓ ferritina 3 mcg/L



**COLONSCOPIA (in elezione):** minuto polipo sessile iperplastico

**EGDS:** polipo iperplastico di 2 cm antrale



**Polipectomia**

- ✓ ipertensione arteriosa



**ECOCARDIOGRAMMA:** ventricolo sinistro ipertrofico, insufficienza aortica lieve, FE 74%



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017

# Polisonnografia (07/2010)

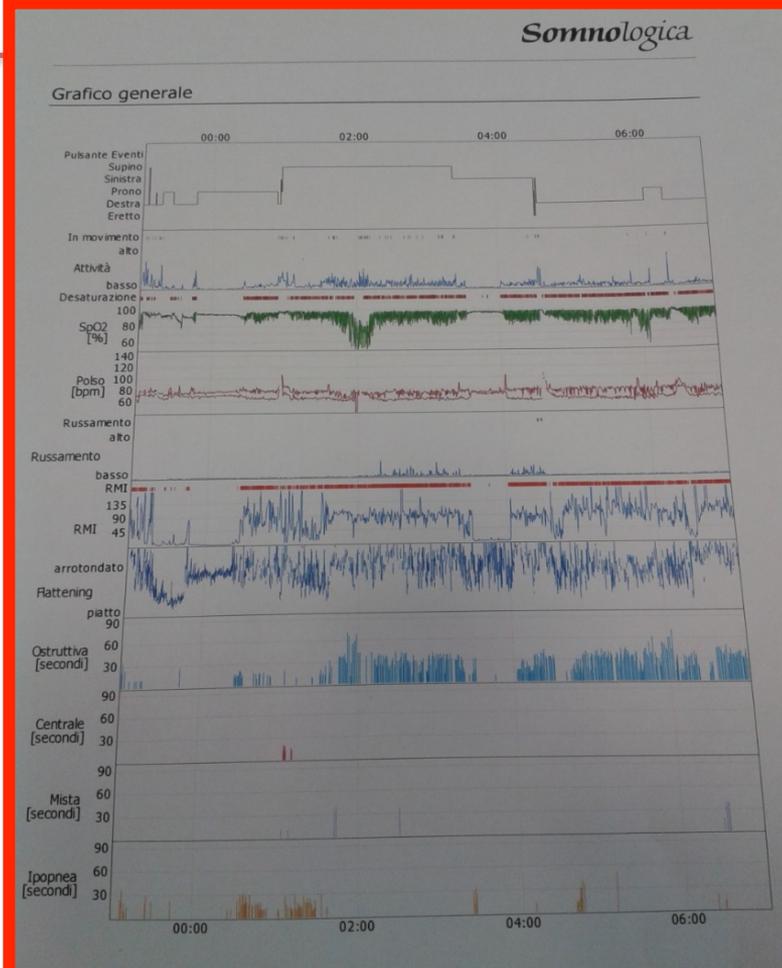


ITALIAN CHAPTER

Monitoraggio dei movimenti toraco  
– addominali  
e delle posizioni  
del corpo

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| IPOPNEE                 | 11,9/h |
| APNEE CENTRALI          | 1/h    |
| APNEE OSTRUTTIVE        | 49,3/h |
| SAT. MEDIA di OSSIGENO  | 92%    |
| SAT. MINIMA di OSSIGENO | 50%    |
| DESATURAZIONE media     | 12,4%  |

**AHI 61.2/h**



Termosensore-  
flusso aereo

Microfono  
per la  
registrazione del  
russamento

Pulsossimetro

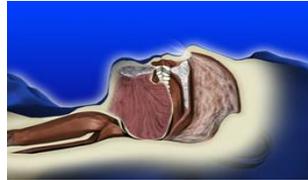


Roma, 9-12 novembre 2017

# OSAS & Acromegalia le dimensioni del problema



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Prevalenza nell' acromegalia attiva: 45-80%
- ✓ Prevalenza acromegalia controllata: 21-58%
- ✓ Prevalenza popolazione generale USA (M-F): 15-5%
- ✓ Prevalenza obesi: 4 volte > popolazione generale



Roma, 9-12 novembre 2017

# Sindrome delle apnee notturne & acromegalia



LIAN CHAPTER



- ✓ **Forma ostruttiva** (prevalente): interruzione flusso-aereo da collasso delle alte vie respiratorie con apnee (di almeno 10"") ripetute, associate a movimenti toraco-addominali e desaturazione
- ✓ **Forma centrale:** interruzione del flusso aereo si associa ad assenza dei movimenti della parete toraco-addominale
- ✓ **Forme miste**
- ✓ **Sintomi:** russamento notturno, sonno frammentato, sonnolenza diurna, cefalea al mattino, deficit di memoria e attenzione, alterazioni del tono dell'umore

# Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease

Maria Vittoria Davi<sup>1</sup>, Luca Dalle Carbonare, Andrea Giustina<sup>1</sup>, Marcello Ferrari, Anna Frigo, Vincenzo Lo Cascio and Giuseppe Francia

European Journal of Endocrinology (2008) 159 533–540



ITALIAN CHAPTER

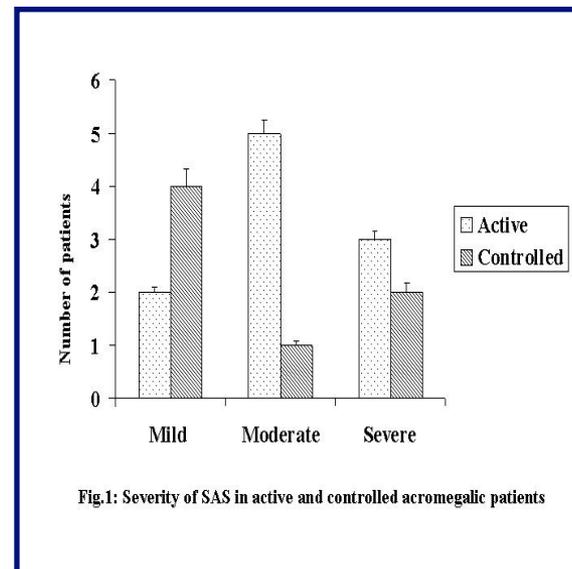
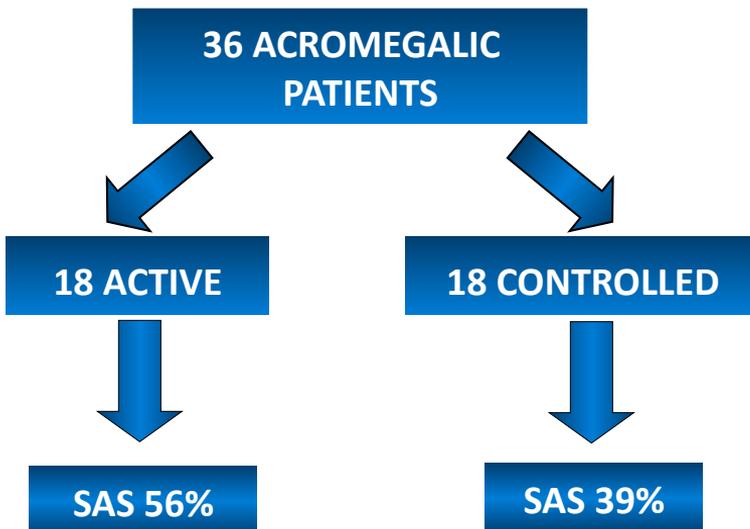
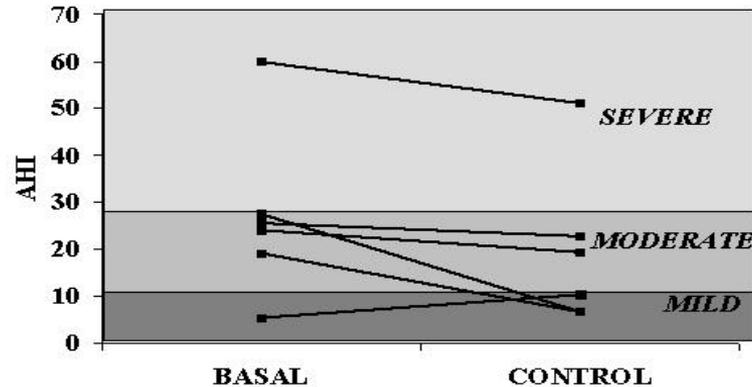


Fig.1: Severity of SAS in active and controlled acromegalic patients

- Predictive factors: IGF-1, Male sex, Age, BMI, Active disease duration
- IGT/DM: prevalent in patients with SAS, mainly if severe



## Effect of treatments (surgical/medical): SAS improves but rarely disappears



**Fig.3: AHI in 6 active acromegalic patients at the baseline (Basal) and at the follow-up (Control)**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Fattori eziopatogenetici dell'OSAS nell'acromegalia



ITALIAN CHAPTER



**GH/IGF-1: ipertrofia ossea, deposizione di glicosaminoglicani,  
aumento di produzione di collagene, edema tissutale,  
aumento del riassorbimento di sodio**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Fattori etiopatogenetici dell'OSAS nell'acromegalia



ITALIAN CHAPTER



DEFORMAZIONI  
CRANIO-FACCIALI



IPERTROFIA DEI  
TESSUTI MOLLI

↑ Lunghezza della mandibola, crescita verticale  
↓  
Rotazione dorso-caudale della mandibola  
Retroposizione della lingua

Macroglossia  
Ipertrofia palato  
molle

## Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients

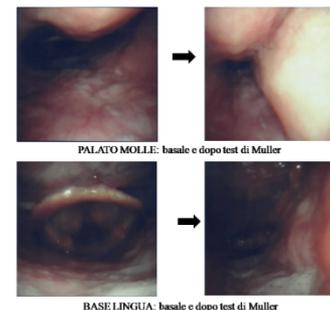
Cinzia Castellani<sup>1</sup> · Giuseppe Francia<sup>1</sup> · Luca Dalle Carbonare<sup>1</sup> · Marcello Ferrari<sup>1</sup> · Elena Viva<sup>2</sup> · Roberto Cerini<sup>3</sup> · Alessandro Zaccarella<sup>3</sup> · Lorenzo Trevisiol<sup>4</sup> · Maria Vittoria Davi<sup>1</sup>

29 pazienti acromegalici (22 OSAS+, 7 OSAS-)

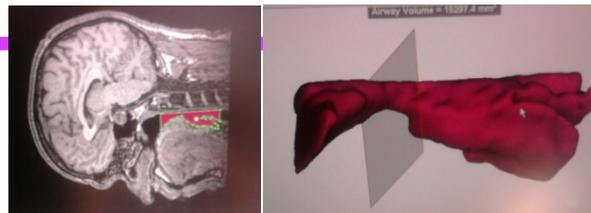


Risonanza magnetica

Nasofibrolaringoscopia con test di Muller

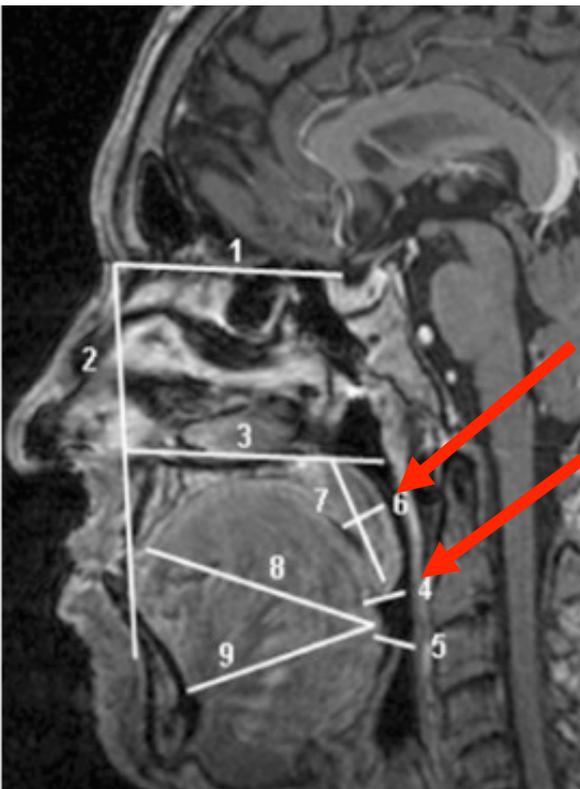


Ricostruzione 3D delle prime vie aeree

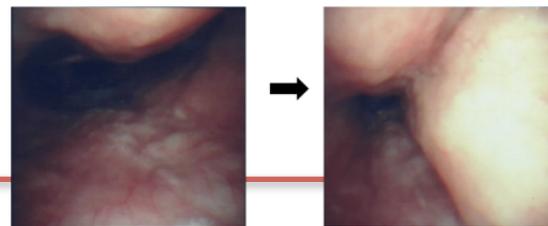


## Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients

Cinzia Castellani<sup>1</sup> · Giuseppe Francia<sup>1</sup> · Luca Dalle Carbonare<sup>1</sup> · Marcello Ferrari<sup>1</sup> · Elena Viva<sup>2</sup> · Roberto Cerini<sup>3</sup> · Alessandro Zaccarella<sup>3</sup> · Lorenzo Trevisiol<sup>4</sup> · Maria Vittoria Davi<sup>1</sup>



After MM bigger collapse:  
at uvula (51.7%),  
and tongue base (38%)



PALATO MOLLE: basale e dopo test di Muller



BASE LINGUA: basale e dopo test di Muller

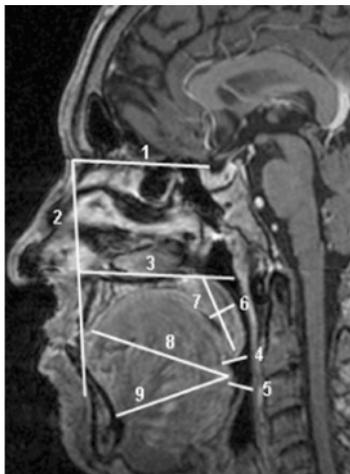
Uvula hypertrophy → severity of upper airway collapse assessed by FNMM ( $p=0.004$ )

Tongue hypertrophy → AHI ( $p=0.004$ )

Bigger uvula and tongue diameters in pts with severe OSAS compared to pts with moderate and mild OSAS → obstruction at soft tissue level

## Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients

Cinzia Castellani<sup>1</sup> · Giuseppe Francia<sup>1</sup> · Luca Dalle Carbonare<sup>1</sup> · Marcello Ferrari<sup>1</sup> · Elena Viva<sup>2</sup> · Roberto Cerini<sup>3</sup> · Alessandro Zaccarella<sup>3</sup> · Lorenzo Trevisiol<sup>4</sup> · Maria Vittoria Davi<sup>1</sup>



A greater narrowing and a smaller total volume of upper airways were confirmed by 3D-MRI in patients with more severe OSAS. Uvula and tongue hypertrophy plays a relevant role in the pathogenesis and severity of OSAS. Intensive treatment of acromegaly needs to be promptly adopted in order to reverse it.



Roma, 9-12 novembre 2017

# Cardiopatia nei pazienti acromegalici con OSAS



ITALIAN CHAPTER



- LVH 42.8%, LVH borderline 14.3%
- LVH 58% OSAS+ vs 24% OSAS – ( $p= 0.009$ )
- Cardiopatia ischemica: 7%
- Valvulopatia: 23.2%

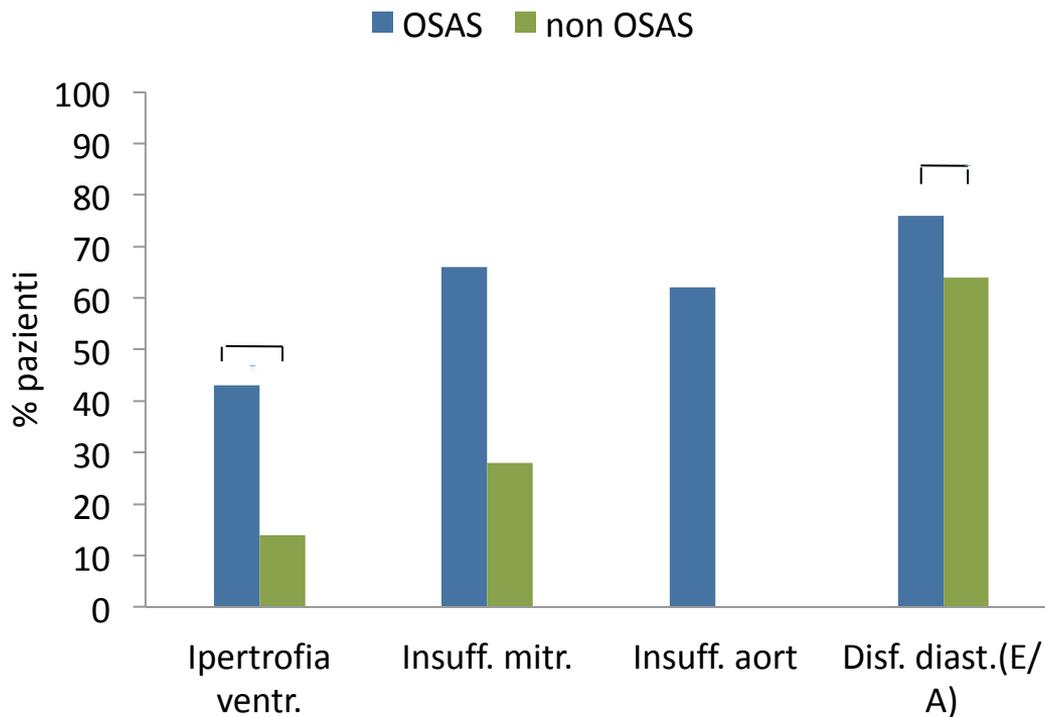
# STUDIO ECOCARDIOGRAFICO: RISULTATI

21 OSAS+ 14 OSAS-



ITALIAN CHAPTER

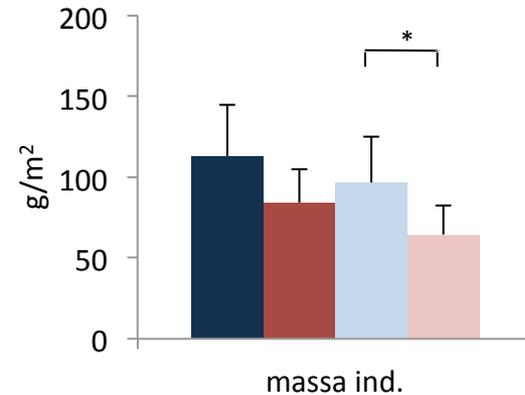
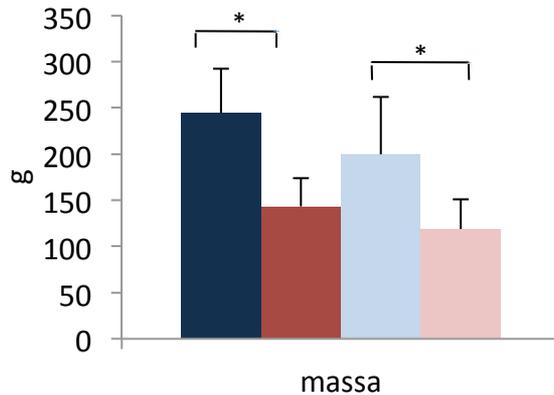
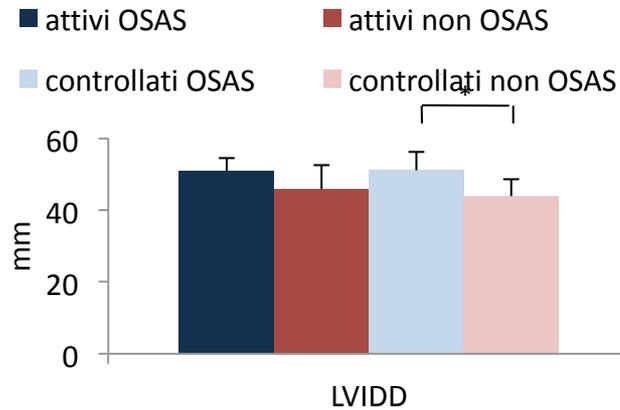
La cardiomiopatia è più frequente nei pazienti acromegalici con OSAS



Davi' in preparation

# STUDIO ECOCARDIOGRAFICO: RISULTATI

**Le alterazioni cardiache sono più severe nei pazienti acromegalici con OSAS, indipendentemente dallo stato di attività/controllo dell'acromegalia**



IAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017



# DIAGNOSI DI ACROMEGALIA CON COMPLICANZE RESPIRATORIE E CARDIOVASCOLARI: CHE FARE?



ITALIAN CHAPTER



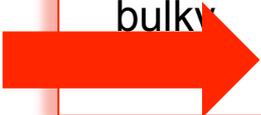
Clinical Practice Guideline

## **Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch,  
Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass

J Clin Endocrinol Metab, November 2014, 99(11):3933–3951

- Raccomandato intervento chirurgico di prima linea quando possibile
- Raccomandata terapia medica con Cabergolina in caso di acromegalia lieve/senza complicanze
- Raccomandata terapia medica con Analoghi della Somatostatina in caso di acromegalia severa/con comorbidità alla diagnosi
- Raccomandata radioterapia con gamma-knife in caso di tumore bulky



**ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA**



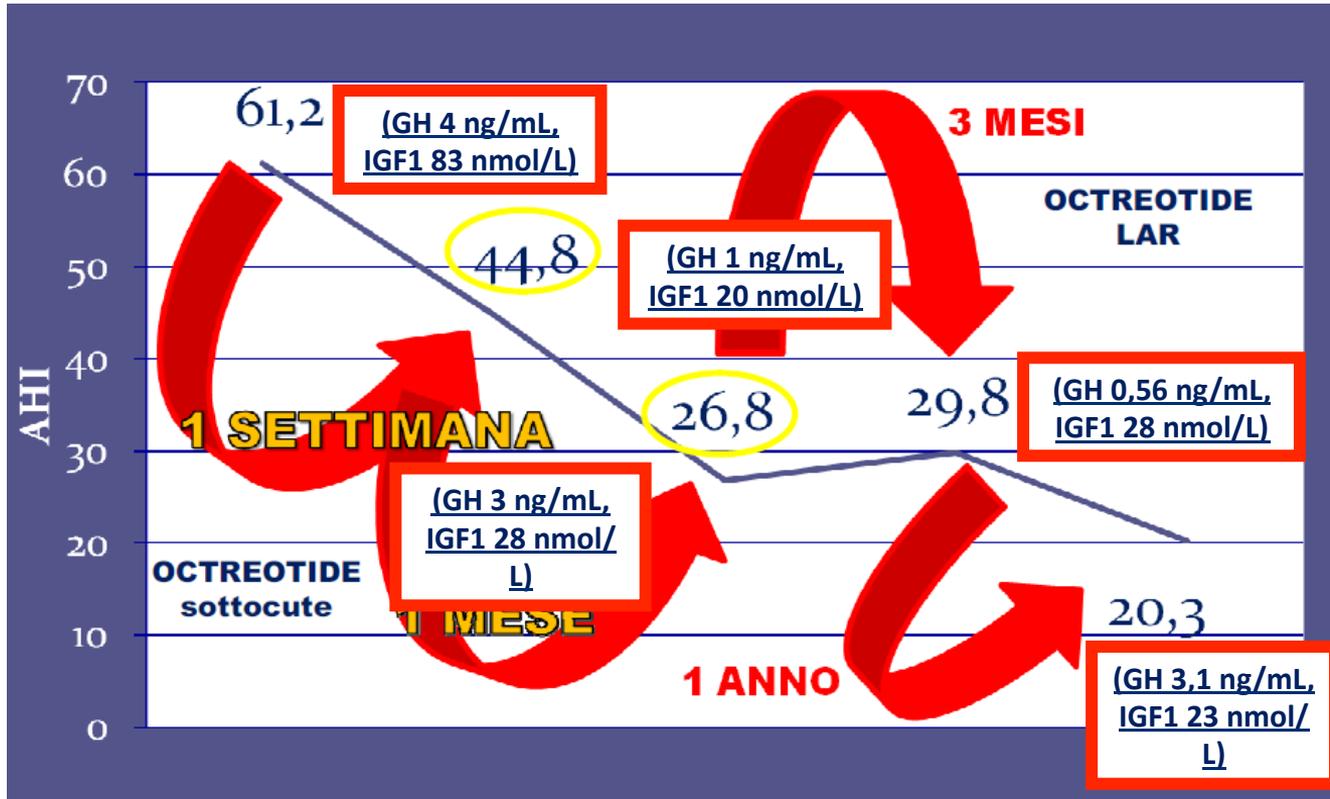
# POLISONNOGRAFIA:

modifiche AHI dopo somministrazione degli analoghi della somatostatina



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017





# FIBROLARINGOSCOPIA con TEST DI MULLER:



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

GRADO di RESTRINGIMENTO dell'area sagittale nelle prime vie aeree BASALE

| PALATO MOLLE | I          | II          | III         | IV          |
|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| NORM         | (0 - 25 %) | (25 - 50 %) | (50 - 75 %) | (75 - 100%) |
|              | ✗          |             |             |             |
| BASE LINGUA  | I          | II          | III         | IV          |
| NORM         | (0 - 25 %) | (25 - 50 %) | (50 - 75 %) | (75 - 100%) |
|              |            | ✗           |             |             |

GRADO di RESTRINGIMENTO con TEST di MULLER

| PALATO MOLLE | I          | II          | III         | IV          |
|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| NORM         | (0 - 25 %) | (25 - 50 %) | (50 - 75 %) | (75 - 100%) |
|              | ✗          |             |             |             |
| BASE LINGUA  | I          | II          | III         | IV          |
| NORM         | (0 - 25 %) | (25 - 50 %) | (50 - 75 %) | (75 - 100%) |
|              |            |             | ✗           |             |



BASE LINGUA: basale e dopo test di Muller

LIVELLO ANATOMICO dove prevale il restringimento:

palato molle

base lingua



Effetti anatomici in acuto degli SSA → migliora outcome anestesilogico e riduce i rischi correlati all'intubazione

Chanson P, et al, The Lancet 1996, Leibowitz G et al, J Int Med 1994

Rischio eventi avversi post-anestesilogici in pazienti affetti da OSAS severa 39% vs pazienti senza OSAS 10%

Xara et al, Rev. Bras. Anesthesiol 2015; Ip et al, Clin Endocrinol 2001



**2011**

Dopo un iniziale controllo dei sintomi con la terapia medica, al paziente è stato proposto un intervento di chirurgia per via transfenoidale ...

... **il paziente ha rifiutato l'intervento** preferendo proseguire la terapia con analoghi della somatostatina





Roma, 9-12 novembre 2017

## Sig. A.V.: FOLLOW UP

**2014**

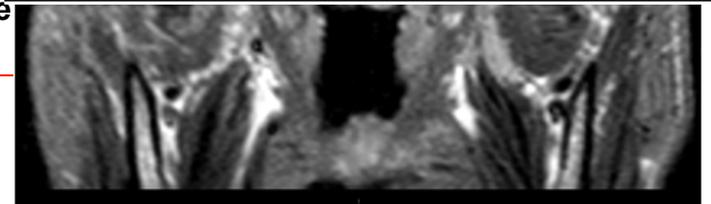
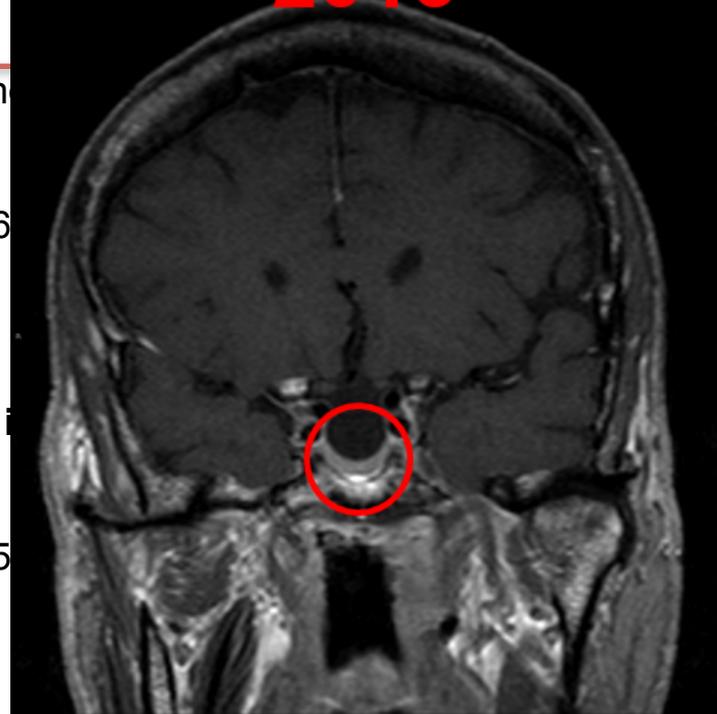
- **RM IPOFISI**: ridotto in dimensioni il n (attualmente 2 mm)
- **POLISONNOGRAFIA**: AHI 13/h
- GH 0.42 mcg/L (v.n. <1), IGF-1 21.26

**2015**

- **RM IPOFISI**: non più riconoscibile il segnalato in precedenza
- **POLISONNOGRAFIA**: AHI 10/h
- GH 0.19 mcg/L (v.n. <1), IGF-1 18.95

Prosecuzione  
SSA?

**2015**

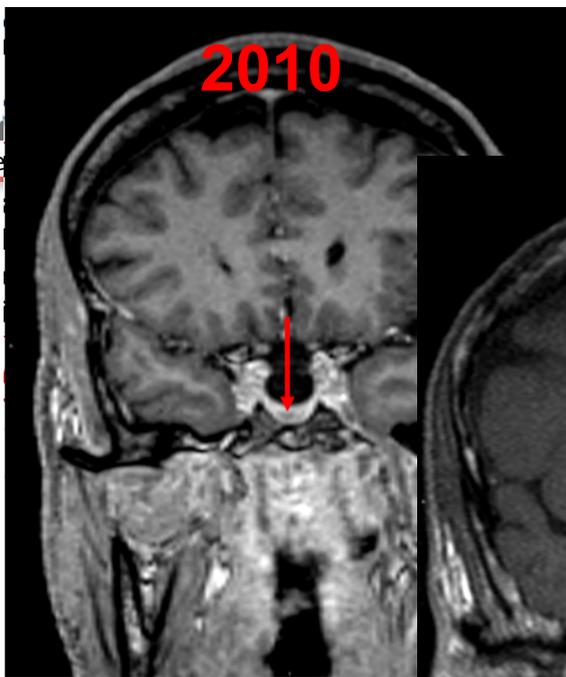




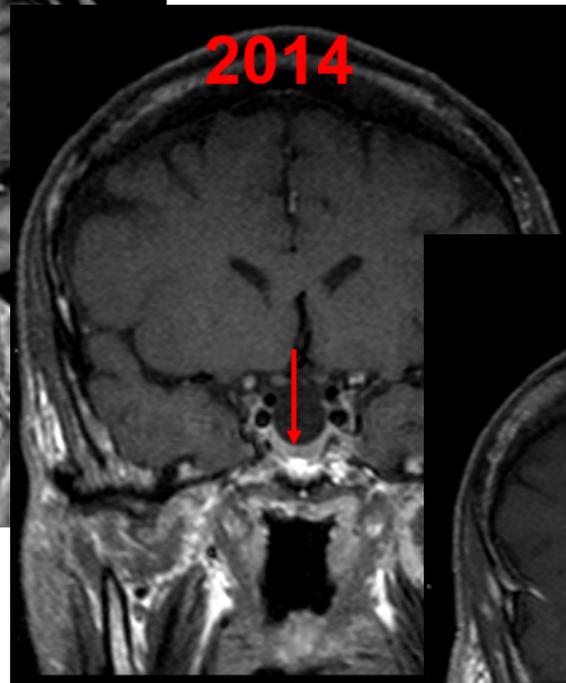
Roma, 9-12 novembre



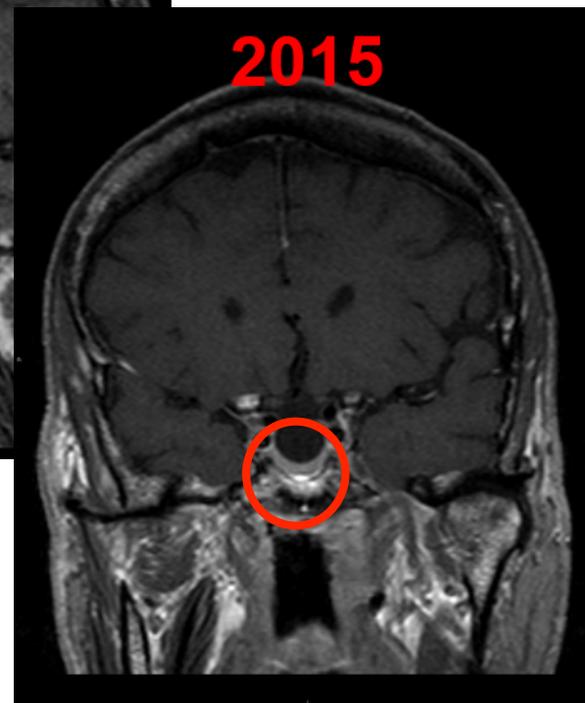
ITALIAN CHAPTER



Adenoma ipofisario 4 mm  
BASALE



Adenoma ipofisario  
2 mm  
Dopo 4 anni di SSA



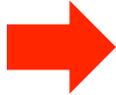
Scomparsa  
dell'adenoma ipofisario  
Dopo 5 anni SSA



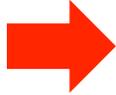


In letteratura riportati alcuni casi di scomparsa di adenomi GH-secerenti dopo terapia con SSA con effetti perduranti da 3 a 24 mesi dopo sospensione degli SSA

(Ramirez et al, EJE 2012; Auriemma et al, EJE 2010; Ronchi et al, EJE 2008; Livadas et al, Hormones 2006)

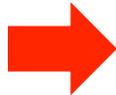


**Sospensione SSA in Novembre 2015**



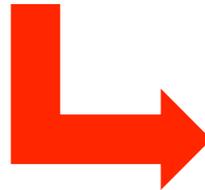
**Gennaio  
2016**

- POLISONNOGRAFIA: AHI 4
- GH 0.48 mcg/L, IGF-1 25.23 nmol/L (v.n. 10-30)



**Aprile  
2016**

- Ripresa del russamento, severa sonnolenza diurna
- GH 3,5 mcg/L, IGF-1 48 nmol/L (v.n. 10-30)



**Ripresa SSA con buona risposta**  
**Ultimo FU Aprile 2017:**  
**GH/IGF-1 nella norma**  
**AHI <5**

**Table 1. Effect of GH/IGF-1-lowering treatments on sleep apnea syndrome.**

| Study (year)                    | Type of therapy | Patients with improved SAS/total (n) | Mean AHI before therapy | Mean AHI after therapy | Ref. |
|---------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|------|
| Grunstein <i>et al.</i> (1994)  | SRLs            | NA                                   | 39                      | 19                     | [54] |
| Ip <i>et al.</i> (2001)         | SRLs            | NA                                   | 29                      | 13                     | [30] |
| Herrmann <i>et al.</i> (2004)   | SRLs            | 9/14                                 | NA                      | NA                     | [32] |
| Berg <i>et al.</i> (2009)       | PEG             | 9/12                                 | 23                      | 18                     | [29] |
| Pekkarinen <i>et al.</i> (1987) | S               | 1/3                                  | 20.6                    | 18.3                   | [11] |
| Sze <i>et al.</i> (2007)        | S               | 6/6                                  | 41                      | 11.3                   | [21] |
| Davì <i>et al.</i> (2008)       | S, SRLs, RT     | 5/6                                  | 31.2                    | 21.3                   | [10] |
| Rosenow <i>et al.</i> (1996)    | S, SRLs, RT, DA | 24/32                                | NA                      | NA                     | [13] |

AHI: Apnea/hypopnea index; DA: Dopamine agonist; NA: Not available; PEG: Pegvisomant; RT: Radiotherapy; S: Surgery; SAS: Sleep apnea syndrome; SRL: Somatostatin receptor ligand.



# Follow up dell'OSAS a lungo termine in 25 pts (media 5.35 ( $\pm 3.5$ ) anni)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

**16 ACRO ATTIVI**  
62.5% migliorato

**9 ACRO CONTROLLATI**  
66.6% invariato/  
peggiorato

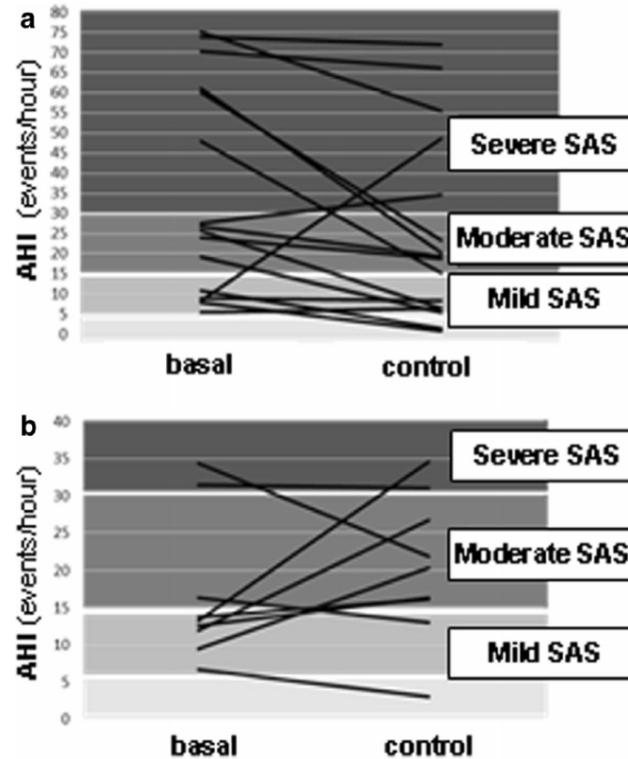


Fig. 3 AHI in 16 active acromegalic patients with OSAS (a) and in 9 controlled acromegalic patients with OSAS (b) baseline (basal) and at follow-up (control). Note that 2 lines overlap at control in (b)



Roma, 9-12 novembre 2017

## Take home message (1):



ITALIAN CHAPTER

- L'OSAS è una complicanza frequente nell'acromegalia e può essere il sintomo per il quale il paziente acromegalico si rivolge al medico (50-67.5% Medico di Medicina generale, Internista-Endocrinologo), nonostante la facies sia presente nel 78% dei pazienti
- In questo caso clinico è stato importante aver riconosciuto la presenza di acromegalia, permettendo di evitare l'intervento chirurgico ORL, visto anche il maggior rischio anestesiológico di questi pazienti.
- Importante la collaborazione con altri specialisti (pneumologo, ORL,..) e medico di Medicina generale.





Roma, 9-12 novembre 2017

## Take home message (2):



ITALIAN CHAPTER



Come evidenziato dal test di Muller, l'ispessimento dei tessuti molli a livello del base lingua-uvula ha avuto un ruolo determinante nell'ostruzione delle prime vie aeree



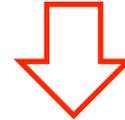
Pertanto la diagnosi precoce e la tempestività del trattamento dell'acromegalia sono cruciali per evitare l'instaurarsi dell'ipertrofia dei tessuti molli e la conseguente fibrosi irreversibile.



## Take home message (3):



La terapia medica con analoghi della somatostatina è stata efficace non solo nel controllo ormonale e nella riduzione volumetrica dell'adenoma ipofisario, ma anche nel miglioramento dell'OSAS già dopo poche settimane di trattamento



L'effetto positivo si è mantenuto nel lungo termine, portando a normalizzazione dell'AHI durante il trattamento.



Roma, 9-12 novembre 2017

## Take home message (4):



ITALIAN CHAPTER



- ✓ In circa il 30-50% dei casi OSAS persiste nonostante remissione o controllo dell'acromegalia
- ✓ È consigliabile una rivalutazione dell'OSAS mediante polisonnografia anche dopo guarigione/controllo biochimico dell'acromegalia, soprattutto nei pazienti ad alto rischio
- ✓ In caso di OSAS persistente nonostante il controllo dell'acromegalia, è opportuno effettuare trattamenti specifici, compresa la CPAP



Roma, 9-12 novembre 201



ITALIAN CHAPTER



**Grazie per  
l'attenzione**