

POSITION STATEMENT AME SU ACROMEGALIA

Premesse

È stato presentato in anteprima allo scorso Congresso Nazionale AME 2019 ed è stato adesso pubblicato in 2 puntate (liberamente scaricabili) sulla rivista della nostra Associazione, l'aggiornamento del nostro primo documento del 2009 sull'acromegalia, nonché primo *position statement* AME in assoluto.

Il corposo lavoro, che ha visto l'*endorsement* anche dell'*Italian AACE Chapter*, ha richiesto ben 2 anni di lavoro da parte di un nutrito gruppo multi-disciplinare di esperti dell'argomento, che, oltre a endocrinologi italiani, comprendeva un neuro-radiologo e un neuro-chirurgo. Ringraziamo tutti loro per lo splendido lavoro fatto insieme e gli esperti internazionali che hanno contribuito a rifinire il documento nella fase di revisione interna. Il documento è stato prodotto con il **sistema GRADE**: partendo dall'analisi delle evidenze disponibili, classificate come di livello molto basso, basso, moderato o alto, gli autori le filtrano alla luce della concreta esperienza clinica, per arrivare a indicazioni fruibili nella pratica quotidiana: raccomandazioni (forti) o suggerimenti (più deboli).

Epidemiologia

L'acromegalia è una malattia rara, che rappresenta il 10% circa di tutti gli adenomi ipofisari, con una **prevalenza** di 10-12 casi/100.000 abitanti.

In passato era descritto un aumento di **mortalità** malattia-specifica, ma i dati degli ultimi anni hanno visto la tendenza all'azzeramento di questo aumento, grazie all'uso di criteri più stringenti per giudicare il controllo di malattia, al miglioramento delle tecniche neurochirurgiche e al più ampio impiego di farmaci potenti ed efficaci.

Diagnostica

Per la **diagnosi biochimica** è cruciale il dosaggio dei livelli circolanti di IGF-I, più stabili rispetto a quelli pulsatili di GH. La valutazione combinata dei 2 ormoni in un contesto clinico appropriato consente di porre la diagnosi nella maggior parte dei casi. Nei casi dubbi, potrà essere d'aiuto la valutazione della soppressione di GH dopo carico orale di glucosio (OGTT). Il test dinamico è indispensabile per la valutazione dei risultati della neurochirurgia e utile per quella del compenso glico-metabolico.

La RM è la tecnica di **diagnostica per immagini** da utilizzare nella fase di diagnosi e durante il *follow-up*. L'invasione del seno cavernoso è definita con certezza solo dal completo avvolgimento a manicotto della carotide interna intra-cavernosa. L'ipointensità dell'adenoma nelle sequenze in T2 consente di prevedere una migliore risposta alla terapia con analoghi della somatostatina (SSA). L'esposizione a lungo termine al Gd rappresenta un problema di cui tener conto nel *follow-up*.

Raccomandazioni	Suggerimenti
<p>Valutare sia GH che IGF-I alla diagnosi e nel <i>follow-up</i> (tranne in corso di terapia con pegvisomant, dove solo IGF-I è attendibile).</p> <p>Valutare IGF-I in relazione a <i>range</i> di riferimento per età.</p> <p>Con ogni trattamento mirare alla normalizzazione di IGF-I.</p> <p>In caso di discrepanza fra GH e IGF-I, tener conto principalmente di IGF-I.</p> <p>Utilizzare RM con protocolli standardizzati: sequenze, intensità, proiezioni, spessore strati.</p> <p>Valutare le sequenze in T2.</p> <p>Durante il <i>follow-up</i> in corso di malattia attiva, confrontare l'intera sequenza seriata di immagini (e non solo le ultime 2) per apprezzare cambiamenti.</p>	<p>Nel corso del <i>follow-up</i> di ogni paziente, usare lo stesso <i>kit</i> di dosaggio e lo stesso laboratorio.</p> <p>Nell'anziano asintomatico è accettabile un livello di IGF-I fino a 1.2-1.3 volte il limite superiore di norma.</p> <p>Ogni endocrinologo dovrebbe conoscere le caratteristiche tecniche dei dosaggi di GH e IGF-I.</p> <p>In caso di buon controllo biochimico, gli intervalli fra RM successive possono essere allungati progressivamente fino alla sospensione, oppure si può evitare la somministrazione di Gd.</p>



Genetica

Una percentuale minore di casi (ma fino al 50% in caso di gigantismo) può avere una componente genetica familiare.

Raccomandiamo di dosare sempre la calcemia e di eseguire una valutazione genetica (con AIP, MENIN, GNAS, ecc) in un appropriato contesto clinico: familiarità, gigantismo, insorgenza in giovane età con scarsa risposta al trattamento.

Morbilità

L'acromegalia è una malattia sistemica con un coinvolgimento multi-organo, che va ricercato e monitorato con un approccio che sia costo/efficace.

In anni recenti la principale causa di morte nei pazienti acromegalici sta progressivamente passando dalle complicanze cardio-cerebro-vascolari (CCV) a quelle neoplastiche, come nella popolazione generale.

La *sleep-apnea* è frequente, soprattutto in caso di concomitante obesità, richiede spesso CPAP ed è solo parzialmente sensibile al controllo di malattia.

Il coinvolgimento del metabolismo gluco-lipidico è frequente, soprattutto in caso di malattia di lunga durata e poco controllata, ma un ruolo principale è giocato da familiarità ed età. Alcuni farmaci utilizzati nel controllo dell'acromegalia influenzano il controllo metabolico.

Esiste un moderato aumento del rischio oncologico (colon-retto, tiroide, rene).

Anche se GH e IGF-I hanno azione anabolica, c'è un aumentato rischio fratturativo multi-fattoriale: ipogonadismo, eccesso di terapie sostitutive tiroidea e steroidea per ipopituitarismo, deficit di vitamina D, iperparatiroidismo associato.

Il coinvolgimento articolare è una delle principali cause di disabilità e compromissione della qualità di vita (QoL), purtroppo scarsamente sensibile al controllo efficace della malattia.

Raccomandazioni	Suggerimenti
Diagnosi	
<p>Eseguire <i>screening</i>: pressione arteriosa, ECG, ecocardio, valutazione clinica roncopatia, punteggio di Epworth, glicemia a digiuno, HbA1c.</p> <p>Eseguire polisonnografia se lo <i>screening</i> ne suggerisce la necessità.</p> <p>Eseguire pancolonscopia negli ultra40enni (o prima se rischio familiare) ed ecografia del collo se noduli palpabili (o altri fattori di rischio).</p> <p>Valutare fattori di rischio individuali per decidere tempistica di esecuzione Rx rachide e DXA.</p> <p>Collaborare precocemente con altri specialisti (reumatologo, ortopedico, fisiatra, ecc) per prevenire danni articolari irreversibili o avviare a protesizzazione.</p>	<p>L'ecocardio può essere ritardato nei pazienti più giovani senza segni clinici di cardiopatia.</p> <p>Eseguire <i>screening</i>: angioRM (per aneurismi cerebrali), OGTT, profilo lipidico (secondo rischio individuale).</p>
Follow-up	
<p>Il monitoraggio CCV e osteo-metabolico deve essere individualizzato in base a fattori di rischio, valutazione clinica, risultati degli esami di <i>screening</i>, attività di malattia.</p>	<p>Il <i>follow-up</i> oncologico deve essere individualizzato in relazione all'attività di malattia, ai risultati iniziali e alle linee guida della popolazione generale.</p>

Gravidanza

Non è più un evento raro, sia spontanea che indotta, e decorre solitamente senza problemi e senza necessità di terapia specifica.

Raccomandiamo che la gravidanza sia pianificata, dopo intervento neurochirurgico (se macroadenoma vicino alle vie ottiche) eseguito da operatore esperto per preservare la funzione gonadica e con ottimizzazione del controllo di malattia.

Raccomandiamo la sospensione di ogni terapia GH-soppressiva alla positività del test di gravidanza.

Raccomandiamo un *follow-up* clinico senza eseguire dosaggi di GH e IGF-I né RM in corso di gravidanza con decorso normale.

Nei rari casi con riaccensione clinica di malattia, raccomandiamo di inviare la paziente a un centro di riferimento con esperienza specifica.

Obiettivi del trattamento

Il trattamento ideale normalizza rapidamente l'ipersecrezione di GH e IGF-I, elimina il tumore e i sintomi e segni della malattia acromegalica, fa regredire le comorbidità, riporta la mortalità a quella della popolazione di riferimento e migliora la QoL.

Raccomandiamo un approccio terapeutico individualizzato, indirizzando ogni paziente di nuova diagnosi a un'*equipe* multi-disciplinare con esperienza specifica, che comprenda endocrinologi, neuroradiologi, neurochirurghi e radioterapisti.

Neurochirurgia

È l'unica terapia in grado di guarire definitivamente e rapidamente la malattia, ma è di importanza cruciale la scelta/disponibilità di un neurochirurgo esperto.

Raccomandiamo la neurochirurgia come prima linea di trattamento se l'adenoma:

- è totalmente resecabile ed è prevedibile la remissione ormonale;
- provoca effetto massa, in particolare *deficit* campimetrico.

Suggeriamo la chirurgia di *debulking* nei pazienti resistenti alle terapie farmacologiche (seconda linea di trattamento).

Terapie farmacologiche

Possono essere utilizzate singolarmente o in associazione, come prima linea di trattamento o come terapia complementare dopo neurochirurgia non risolutiva. La terapia farmacologica non guarisce la malattia (alla sospensione si ha sempre una ripresa) ma ne consente il controllo.

Raccomandiamo di utilizzare per primi gli SSA di prima generazione a lunga durata d'azione (octreotide o lanreotide).

In caso di resistenza/intolleranza a tale trattamento, raccomandiamo l'utilizzo di pegvisomant (nei pazienti operati) e suggeriamo quello di pasireotide LAR (soprattutto per i pazienti senza alterazioni glico-metaboliche o in cui la cefalea sia un sintomo principale e scarsamente responsivo alle terapie *standard*).

Raccomandiamo il monitoraggio stretto del metabolismo glucidico in corso di pasireotide LAR e della tossicità epatica in corso di pegvisomant.

Raccomandiamo il monitoraggio seriato della RM, che deve essere particolarmente stretto nei pazienti con voluminoso residuo tumorale o malattia aggressiva.

La combinazione di diversi farmaci può consentire di:

- migliorare l'efficacia (meccanismi d'azione complementari);
- diminuire la dose di ciascuno o la frequenza delle iniezioni (migliorando la *compliance* e gli effetti collaterali).

Nel caso sia necessario, suggeriamo l'utilizzo di combinazioni di dimostrata efficacia: SSA + cabergolina oppure SSA + pegvisomant.

In una donna acromegalica, indipendentemente dai livelli di ipersecrezione o controllo, gli estrogeni orali (come la pillola estro-progestinica in età fertile) o i modulatori selettivi del recettore estrogenico possono ridurre i livelli di IGF-I, anche fino alla normalizzazione, sia da soli che in combinazione con altri trattamenti.

Trattamenti radianti

Sono raccomandati nei pazienti con malattia aggressiva o resistenza ai farmaci dopo neurochirurgia inefficace.

Possono essere proposti ai pazienti che vogliono evitare una terapia farmacologica cronica.

La tecnica (frazionata o in singola dose) deve essere scelta insieme a un operatore esperto, tenendo conto delle dimensioni del residuo tumorale e della vicinanza a strutture critiche (in particolare le vie ottiche).

Raccomandiamo che il trattamento radiante sia somministrato da un operatore esperto di patologia ipofisaria. Raccomandiamo un *follow-up* annuale post-irradiazione, per valutarne l'efficacia (e quindi sospendere le terapie soppressive) e verificare la comparsa di ipopituitarismo (per iniziare tempestivamente il trattamento sostitutivo).

Malattia aggressiva

Raccomandiamo un trattamento intensivo multi-modale di questi pazienti.

Raccomandiamo di inviare i pazienti con malattia aggressiva a centri di riferimento con esperienza specifica.

Strategia generale

La gestione deve essere personalizzata.

L'intervento eseguito da un neurochirurgo esperto è la modalità di trattamento primaria per la maggior parte dei pazienti, specialmente nel caso vi siano complicanze neurologiche. Il re-intervento deve essere proposto solo ai pazienti in cui il primo intervento sia stato inefficace con voluminoso residuo, o nei rari casi di tumore aggressivo non controllabile con la terapia farmacologica.

Nei pazienti con adenoma ampiamente invasivo e prevedibile insuccesso neurochirurgico, o condizioni cliniche scadute o che rifiutano l'intervento, bisogna proporre una terapia farmacologica primaria. Gli SSA di prima generazione ottengono i migliori risultati.

Nei pazienti non ancora operati, in cui il trattamento farmacologico primario non abbia ridotto i livelli di IGF-I sotto 1.2-1.3 volte il limite superiore di normalità e/o non riesca a tenere sotto controllo le dimensioni tumorali, deve essere raccomandato l'intervento neurochirurgico.

Nei pazienti con persistenza di valori patologici di GH/IGF-I dopo neurochirurgia, deve essere avviato il trattamento farmacologico con SSA di prima generazione o cabergolina (in caso di ipersecrezione lieve, indipendentemente dai livelli di PRL), in mono-terapia o in combinazione in caso di risposta parziale agli SSA. Ai pazienti che non raggiungono l'obiettivo terapeutico con questa strategia, devono essere proposte due alternative:

- pasireotide LAR, indipendentemente dalla resistenza totale o parziale agli SSA di prima generazione;
- pegvisomant, in mono-terapia o in combinazione con SSA nel caso di voluminoso residuo tumorale.

In questa scelta bisogna prendere in considerazione diversi fattori: compenso glico-metabolico, dimensioni e localizzazione del residuo tumorale, costo dei farmaci e preferenze individuali.

Nei pazienti con cefalea non responsiva agli SSA di prima generazione è fortemente raccomandato l'utilizzo di pasireotide LAR.

Nei pazienti con minimo residuo chirurgico che vogliono evitare una terapia farmacologica a lungo termine, la radiochirurgia rappresenta un'opzione eccellente. I pazienti con attività di malattia persistente o crescita tumorale nonostante chirurgia e terapia farmacologica, devono essere irradiati con la tecnica appropriata in relazione a dimensioni e localizzazione del residuo tumorale.

La strategia individualizzata per la gestione terapeutica dell'acromegalia deve sempre considerare il costo complessivo di ogni scelta. Questo non si deve limitare a considerare solo il prezzo grezzo di ogni farmaco (o procedura), ma deve sempre prevedere una valutazione integrata di eventuali effetti collaterali, QoL, trattamento delle comorbidità, giorni lavorativi persi, ecc.

Bibliografia

1. Cozzi R, et al. AME position statement on clinical management of acromegaly. J Endocrinol Invest [2009, 32 suppl 6: 2-25](#).
2. Cozzi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian AACE Chapter position statement for clinical practice: acromegaly - part 1: diagnostic and clinical issues. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2020, [DOI: 10.2174/1871530320666200127103320](#).
3. Cozzi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian AACE Chapter position statement for clinical practice: acromegaly - part 2: therapeutic issues. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2020, [DOI: 10.2174/1871530320666200129113328](#).
4. Cozzi R, et al. Associazione Medici Endocrinologi (AME) e Sezione Italiana AACE. Linee guida per la pratica clinica: acromegalia. [2020](#).