



# Abstract Collection

---

## **10<sup>th</sup> AME National Meeting**

Italian Association of Clinical Endocrinologists

## **5<sup>th</sup> Joint Meeting with AACE**

American Association of Clinical Endocrinologists

## **Update in Clinical Endocrinology**

Naples, ITALY November 5-7, 2010

Convention Center Terminal Napoli

---

**Organizing Secretariat**

**Nord Est Congressi**

**Via Portanuova 3 – 33100 Udine – Italy**

**Tel. +39 0432 21391 – Fax +39 0432 506687**

**[ame@nordestcongressi.it](mailto:ame@nordestcongressi.it)**

# INDEX

**PITUITARY**

**DIABETES AND METABOLISM**

**THYROID**

**BONE AND PARATHYROID**

**MISCELLANEOUS**

**ANIED**

# **PITUITARY**

## **GH RESERVE IN SUBCLINICAL HYPERCORTISOLISM**

*V. Morelli, S.Palmieri, AS. Salcuni, E. Cairoli, C. Eller-Vainicher, P.Beck-Peccoz, I. Chiodini.*

## **DESCRIZIONE DI UN CASO DI ACROMEGALIA NON CAUSATA DA ADENOMA IPOFISARIO GH-SECERNENTE**

*Sipione C, Tita P, Pezzino V*

## **LARGE PITUITARY HYPERPLASIA IN SEVERE PRIMARY HYPOTHYROIDISM.**

*Tufano A, Passeri E, Locatelli M, Ambrosi B, Corbetta S.*

## **INCIDENCE OF O6-METHYLGUANINE DNA METHYLTRANSFERASE EXPRESSION IN PITUITARY ADENOMAS: OUR EXPERIENCE AT THE “REGINA ELENA” NATIONAL CANCER INSTITUTE.**

*R. Baldelli, M. Carosi, D. Panichi, Barnabei, Telera S., Pallottini E., Pompili A., Pescarmona E., Appetecchia M.*

## **TEMOZOLOMIDE IN 3 PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMA**

*Cozzi Renato, Lasio Giovanni, Lodrini Sandro, Castiglioni Melina, Felisati Giovanni, Salmaggi Andrea, Cardia Andrea, Maccari Alberto, Attanasio Roberto*

## **GH/IGF-I SECRETION IN YOUNG FEMALE ACROMEGALIC PATIENTS**

*Cozzi Renato<sup>1</sup>, Lasio Giovanni<sup>2</sup>, Felisati Giovanni<sup>3</sup>, Cardia Andrea<sup>2</sup>, Maccari Alberto<sup>3</sup>, Attanasio Roberto<sup>2</sup>*

## **IPERTENSIONE IN ACROMEGALIA: IL RUOLO DELL'ABPM NELLA GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI**

*F. Dassie, P. Maffei, F. Fallo, C. Martini, E. De Carlo, R. Mioni, I. Albano, E. Zanchetta, A. Paoletta, R. Vettor, N. Sicolo.*

## **PASIREOTIDE FOR CUSHING'S DISEASE: A NEGATIVE CASE REPORT**

*RM Testa, L Cortesi, M Albizzi, R Attanasio, M Valota, G Lasio, G Pagani, M Montini*

## **PROFILO CLINICO, PROGnosi E TERAPIA DEGLI ADENOMI IPOFISARI IN PAZIENTI CON MEN1**

*Valeria Ramundo, Rosa Severino, Francesco Milone, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, Antongiulio Faggiano*

## **NURSING DELL'IPOPITUITARISMO**

*A. Rufo, D. Tina, F.Ruggieri, A. Mongia, S. Filippini, G.Fiore, A. Franchi, B. Raggiunti*

## **CASE REPORT: “DEFICIT DI IGF-1”, UN PERCORSO DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO NON CONVENZIONALE”**

*A. Franchi, G. Fiore, S. Filippini, A. Mongia, A. Rufo, D. Tina, F. Ruggieri, B. Raggiunti*

**UN CASO DI ACROMEGALIA CON ASSOCIATO RILIEVO RADIOLOGICO DI CISTI DI RATHKE**

*Diacono F, Balestra E, Braione F, Devangelio E, Magno M, Sciaraffia M, Turrisi E, Albano S.*

**STUDIO DI VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH IN ADULTI TALASSEMICI CON NORMALE STATURA**

*Sciaraffia M, Peluso A, Diacono F, Balestra E, Braione F, Devangelio E, Magno M, Turrisi E, Albano S.*

**L'ENTITÀ MACROPROLATTINOMA: CONSIDERAZIONI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

*Ariete V., Cassetti E., Scarpelli G., Ferolla P., Angeletti G.*

**GROWTH HORMONE RESPONSIVENESS TO STANDARD AND COMBINED PROVOCATIVE TESTS IN 28 VERY YOUNG CHILDREN WITH PRADER-WILLI SYNDROME**

*Girolamo Di Giorgio, Sabrina Spera, Graziano Grugni, Maria Cristina Matteoli, Marco Cappa, Antonino Crinò*

**TERAPIA CON GH RICOMBINANTE E RISCHIO DI NEOPLASIE.**

*Maria Cristina Savanelli, Francesca Rota, Elisabetta Scarano, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, Carolina Di Somma.*

**DISAPPEARANCE OF A GH SECRETING PITUITARY MACROADENOMA AFTER LANREOTIDE AS FIRST LINE TREATMENT**

*Chiara Vezzosi, Bianca Tarantini, Rossella Nassi*

**PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN PEUTZ JEGHERS SYNDROME: A CASE REPORT.**

*Vincenzo Triggiani, Vito Angelo Giagulli, Nicoletta Resta, Giuseppina Renzulli, Emilio Tafaro, Francesco Resta, Carlo Sabbà, Maria Teresa Ventura, Brunella Licchelli, Edoardo Guastamacchia.*

## **DIABETES AND METABOLISM**

### **LIRAGLUTIDE CAUSES REDUCTIONS IN BODY WEIGHT BOTH IN PATIENTS WITH AND WITHOUT GASTROINTESTINAL SIDE EFFECTS**

*G. Sesti, D. Russell-Jones, A. Garber, B. Zinman, K. Jensen, A. Falahati; G. Lastoria, S. Colagiuri*

### **ATTAINING A CLINICALLY RELEVANT ENDPOINT OF HBA1C<7.0%, NO WEIGHT GAIN AND NO HYPOGLYCAEMIA WITH LIRAGLUTIDE AS COMPARED TO OTHER THERAPIES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM): META-ANALYSIS OF THE LEAD STUDIES**

*E. Mannucci, B. Zinman, J. Buse, A. Falahati, M. Mancuso, A. Moses;*

### **ANALISI RETROSPETTIVA SULL'USO DEI GLITAZONI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2.**

*Dott. R. Sturaro, Dott. M. Raffa, Dott. F. Quattrocchi*

### **LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASES**

*Cavallaro V, Ritieni A, Ragone AC, Carbone L, Graziani G, Fresa R, De Franciscis L, Di Blasi V, Sofia A, Agrusta M.*

### **QUALITY OF LIFE, SATISFACTION WITH THE TREATMENT AND EATING BEHAVIOUR IN TYPE 1 DIABETES.**

*G. La Pietra, S. Acquati, R. Manini, L. Gagliardi, L. Buci, A. Tartaglia, C. Ragazzini, S. Taroni, F. Donadio, G. Silvani, M. Nizzoli.*

### **METABOLIC SYNDROME AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PRADER-WILLI SYNDROME**

*G. Grugni, A. Saezza, S. Spera, A. Crinò*

### **EFFICACIA DI UN APPROCCIO AMBULATORIALE MULTIDISCIPLINARE INTENSIVO AL BINGE EATING DISORDER**

*Giovanni Scanelli, Antonia Bolognesi, Laura Puntone, Emilia Manzato*

### **MALATTIA PARODONTALE E DIABETE MELLITO IN ETÀ PEDIATRICA.**

*Luigi Guariniello, Pietro Lanzetta*

### **MANAGEMENT OF BINGE EATING DISORDER IN PATIENT WITH BIPOLAR DISORDER WITH TOPIRAMATO: A CASE REPORT.**

*Walter Milano, Francesco Blasi, Salvatore Carrino, Luca Milano, Giovanni Nolfè, Claudio Petrella, Anna Capasso*

### **ACTIVATION OF A PREVENTION DIAGNOSIS AND TREATMENT CENTER ON EATING DISORDERS OF ASL NA1 CENTRO**

*Milano W., Belardini L., Bottiglieri F., Chiarolanza V., Guarracino V., Segati D., Rossano F.*

### **LA DAPTOMICINA NELLE INFEZIONI NECROTICHE DEI TESSUTI MOLLI DEL PIEDE DIABETICO: UN CASO CLINICO**

*G. A. Garinis, R. Piro, G. Grossi*

**OBESITY AND METABOLIC COMPLICATIONS: OUR PEDIATRIC EXPERIENCE**

*Cortesi Liana, Testa Rosa Miranda, Albizzi Mascia, Attanasio Roberto, Sileo Fulvio, Montini Marcella, Valota Monia, Pagani Giorgio*

**A NEW WAY TO TREAT SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE:  
BUCCAL SPRAY INSULIN**

*Palermo A, Napoli N, Maddaloni E, Lauria A, Manfrini S, Altomare M, Beretta G, Pozzilli P*

**A NOVEL INSULIN UNIT CALCULATOR FOR THE MANAGEMENT OF TYPE 1  
DIABETES**

*Anna Rita Maurizi, Angelo Lauria, Daria Maggi, Andrea Palermo, Elvira Fioriti, Silvia Manfrini, Paolo Pozzilli.*

**CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE NEI PAZIENTI CON DM2: LA NOSTRA  
ESPERIENZA**

*C. Scaranna, S. Perra, S. Bonfadini, M. Rigoldi, B. Angeloni, P. Gamba, F. Paleari, V. Colombo*

**ENDOCRINE DISRUPTORS AND METABOLIC DISEASES**

*Carla Lubrano*

**EVALUATION OF PREVALENCE AND FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN  
PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE: COMPARISON BETWEEN ACTIVITY AND  
REMISSION OF THE DISEASE**

*M. De Leo, A. Cozzolino, P. Vitale, C. Simeoli, M.C. De Martino, R. S. Auriemma, M. Galdiero, G. Pizza, S. Savastano, G. Lombardi, A. Colao and R. Pivonello*

**DIABETES AND DEPRESSION: AN OBSERVATIONAL STUDY IN A SAMPLE OF 104  
CONSECUTIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

*Francesca D'Agostino, Federica D'Agostino, Franco Fragomeno, Giovanni Giugliano, Luigi Pizza, Maria Rosa Pizzo*

**INDAGINE CONOSCITIVA SUL DIABETE MELLITO NELLE CASE DI RIPOSO DI DUE  
ULSS DELLA PEDEMONTANA VICENTINA**

*Calcaterra F, Lombardi S, Casale M, Toffanin R, Bellometti SA, Dian E, Toffolo D, Cassiano P, Rappanella L.*

**IL PPARs AGONISMO NELLA GESTIONE TERAPEUTICA DELLA NEFROPATIA  
DIABETICA: "NS. ESPERIENZA DI NEFROPROTEZIONE PRECOCE CON  
PIOGLITAZIONE IN PAZIENTI DIABETICI TIPO 2 CON IPERTENSIONE ARTERIOSA"**

*Silvio Settembrini, Giovanni Paolo Piccolo, Raffaele Volpe, Vincenzo Novizio*

# THYROID

## VASCULITE DA PROPILURACILE?

*Dott.ssa E Fochesato, Dott.ssa A Pissarelli, Dott R Palazzolo, Dott.E Libera*

## TRATTAMENTO ALCOLIZZAZIONE / LASERTERAPIA DI NODULO TIROIDEO TOSSICO-COLLIQUATO

*R. Esposito*

## POSSIBLE ROLE OF SPROUTY-2 IN FAMILIAL MEDULLARY THYROID CARCINOMA PATHOGENESIS

*Giovanni Pinna, Laura Frogheri, Luciana Guis, Giambattista Maestrone, Stefania Casula, Mario Pirastu and Mariangela Ghiani*

## A SIMPLE US SCORE FOR THE IDENTIFICATION OF CANDIDATES TO FNA OF THYROID NODULES

*Luisa Petrone, Edoardo Mannucci, Maria Laura De Feo, Gabriele Parenti, Roberto Panconesi, Vania Vezzosi, Simonetta Bianchi, Valentina Boddi, Lisa Di Medio, Cinzia Pupilli, Gianni Forti*

## L'USO DELLA PLASMAFERESI NELLA TIREOTOSSICOSI DA AMIODARONE.

*D. Tuccinardi; G. Reda; L.Mallardo;M. Migliaccio; A. Fierro; S. Corbi*

## ROLE OF THYROID ELASTOGRAPHY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT THYROID NODULES

*F. Ragazzoni, M. Deandrea, A. Mormile, MJ. Ramunni, M. Motta, B. Torchio, G. Magliona, F. Garino, E. Gamarra, R. Garberoglio, P. Limone*

## “LA TIROIDE SCENDE IN PIAZZA”: MANIFESTAZIONE DI SENSIBILIZZAZIONE SULLA TIROIDE NELLA POPOLAZIONE DI VERONA E PROVINCIA. UTILIZZO DI UN DATABASE.

*F. Zambotti, A.Ferrari, R.Castello, C.Cocco, B.Caruso, L.Furlani, MG Zenti, F.Tosi, A. Cremon, L. Lippa, A. Massocco, N.Melloni, D.Nicolis, M.Nundini, S. Ugolini, MS Graziani*

## MANIFESTAZIONE “LA TIROIDE SCENDE IN PIAZZA”: RICADUTE SULL'ALGORITMO DEL TSH RIFLESSO.

*Cocco C, Ferrari A, Caruso B, Castello R, Furlani L, Zenti MG, Tosi F, Cremon A, Lippa L, Massocco A, Melloni N, Nicolis D, Ugolini S, Graziani MS,*

## LA CHIRURGIA RADIOGUIDATA NELLE RECIDIVE DEL CARCINOMA TIROIDEO NON CAPTANTI IL RADIOIODIO

*Morano C, Cilurso F, Misischi I, Bizzarri G, Bianchini A, Todino V, Rinaldi R, Chianelli M, Guglielmi R and Papini E.*

## THYROID MICROCARCINOMA

*Raffa Maurizio, Quattrocchi Federico e Sturaro Roberto*

## RUOLO DELL'ELASTOSONOGRafia NEI NODULI TIROIDEI CON CITOLOGIA INDETERMINATA

*Carzaniga C, Andrioli M, Moro M, Cavagnini F*

**INCIDENCE AND PREVALENCE OF HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS AFFECTED BY CHRONIC HEART FAILURE (CHF): ROLE OF AMIODARONE AND IMPACT ON CHF PROGRESSION.**

*Triggiani V, Iacoviello M, Giagulli VA, Monzani F, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Ciccone MM, Catanzaro R, Tafaro E, Guastamacchia E, Favale S*

**COMBINED TREATMENT BY PLA AND <sup>131</sup>I IN LARGE TOXIC NODULES**

*M Chianelli, V Todino, G Bizzarri, A Bianchini, F Graziano, I Misischi, R Rinaldi, L Petrucci, R Guglielmi, CM Pacella, E Papini.*

**CONTRAST-ENHANCED 3-D ULTRASOUND CAN CHARACTERIZE VASCULAR TREE OF THYROID NODULES HELPING TO DIFFERENTIATE MALIGNANT FROM BENIGN ONES**

*Ragazzoni F, Deandrea M, Mormile A, Magliona G, Garino F, Garberoglio R, A. Mantovani, Molinari F, Limone P.P.*

**L'INCIDENTALOMA DELLA TIROIDE. UNA NUOVA ENDOCRINOLOGIA.**

*Bernardo Olivares Bermúdez, Verter Barbieri, Roberto Valcavi.*

**CARCINOMA INSULARE DELLA TIROIDE. PRESENTAZIONE DI DUE CASI CON DECORSI CLINICI DIVERSI.**

*Bernardo Olivares, Andrea Frasoldati; Michele Zini, Clorinda Azarito, Diana Salvo, Simonetta Piana, Gabriela Morati Anibale Versari, Roberto Valcavi.*

**THYROID AUTOIMMUNITY AND PREGNANCY**

*Redaelli A, Marelli G, Franchi GM, Dolcetta Capuzzo A, Manzoni M.F*

**INAPPROPRIATE TSH SECRETION: A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

*Romanello G., Sartorato P., Sanguin F., Tramontin P., Agostinetto M.P., Vitali F., De Menis E.*

**TSH UMANO RICOMBINANTE (RH TSH): LA NOSTRA ESPERIENZA NEL FOLLOW-UP DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE.**

*Volpe R., Serino D., Scavuzzo F., Di Monda G., Novizio V., Kalomirakis E.*

**ROLE OF THYROID ULTRASONOGRAPHY PERFORMED AT DIAGNOSIS ON THE THERAPEUTIC OUTCOME IN CHILDREN AFFECTED BY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM**

*Tumini S, Cipriano P, Carinci S, Scardapane A, Di Stefano A, De Remigis A, Bucci I*

**UN CASO DI PARALISI PERIODICA IN M. DI BASEDOW**

*M Colombo, S Bonfadini, E Spreafico, MR Perego, G Mancina*

**TIROIDECTOMIA PROFILATTICA IN GIOVANE CON SINDROME DI COWDEN**

*Lupo G, Garofalo P, D'Azzò G, Maniglia A, Termine S, Durante C, Bruno R, Verrienti A, Attard M.*

**CLINICAL OUTCOMES BY DIMENSION AND INCIDENTALITY OF 273 PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS (DTC), INCLUDING 114 MICROCARCINOMAS.**

*Michela R. Campo, Anna Farese, Annarita Fabiano, Olga Lamacchia, A. Fersini, A. Ambrosi, Mauro Cignarelli*

**UN CASO DI CARCINOMA MISTO PAPILLARE-MIDOLLARE**

*S. Filipponi, A. Franchi, G. Fiore, A. Rufo, D. Tina, A. Mongia, F. Ruggieri, B. Raggiunti.*

**L'ELASTOSONOGRAFIA (ESG): PUÒ ESSERE CONSIDERATA UN VALIDO PARAMETRO NELLA DIFFERENZIAZIONE DEI NODULI TIROIDEI?**

*B. Raggiunti, S. Filipponi, A. Franchi, G. Fiore, V. Colagrande, M. Di Nicola, R. Mangifesta, E. Ballone*

**MALATTIE DELLA TIROIDE E DIOSSINE IN AMBITO LAVORATIVO**

*Rossi Anna; Lanzetta Pietro*

**LA PRESENZA DELLE MUTAZIONI V600E DI BRAF O DI G12R DI KRAS CORRELA CON LA RESISTENZA AL SUNITINIB IN LINEE CELLULARI DI CARCINOMA TIROIDEO.**

*Fabiano A., Piscazzi A., Maddalena F., Natalicchio M.I., Antonetti R., Landriscina M., Cignarelli M.*

**THYROID METASTASIS FROM LUNG CANCER**

*Rossi M., Fibbi B., Petrone L., Cilotti A., Cantelli G., Bianchi S., Forti G., Pupilli C.*

**DIFFUSE LARGE B-CELL PRIMARY LYMPHOMA OF THE THYROID**

*Rossi M., Magini A., Fibbi B., Rigacci L. Longo G., Vezzosi V., Petrone L., Cilotti A., Forti G., Pupilli C.*

**A CASE OF SYNCHRONOUS OCCURRENCE OF MEDULLARY AND PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID.**

*Fibbi B., Rossi M., Petrone L., De Feo M.L., Panconesi R., Vezzosi V., Simontacchi G., Mangoni M., Pertici M., Forti G., Pupilli C.*

**AN ASSOCIATION OF WELL-DIFFERENTIATED TUMOR OF THE THYROID GLAND AND PARATHYROID ADENOMA.**

*Fibbi B, Rossi M., Petrone L., De Feo M.L., Bencini L., Vezzosi V., Vaggelli L, Forti G., Pupilli C.*

**ORBITOPATIA DI GRAVES O PSEUDOTUMOR ORBITAE? LA NECESSITÀ DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE DELL'ORBITOPATIA TIROIDE-CORRELATA.**

*Caprioli S, Vottari S, Bozzao A, Fini G, Amodeo S, Fiesoletti E, Chiefari A, Motta C, Wolosinska D, Morgante S, Proietti-Pannunzi L, Deiana MG, Toscano V, Monti S.*

**SINDROME DI WOAKES ED ACROMEGALIA**

*E.Sacco, F.Burzelli, R.Macaluso, S.Rizzo, A.Ciampini, S.Carletti, C.Anile, C.Giammartino.*

**POST-PARTUM THYROIDITIS AND POST-PARTUM DEPRESSION - AN OVERLAP: TWO CASES REPORT.**

*Francesca D'Agostino, Giovanni Giugliano, Luigi Pizza, Maria Rosa Pizzo*

**CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO CON LOCALIZZAZIONI SECONDARIE A COMPORTAMENTO METABOLICO E BIOLOGICO DIFFERENTE.**

*AR Sorrentino, E. Lovati, L. Magnani, B. Jemos., V. Perfetti.*

# **BONE AND PARATHYROID**

## **RISK OF NEW VERTEBRAL FRACTURES IN ADRENAL INCIDENTALOMAS**

*V. Morelli, C. Eller-Vainicher, AS. Salcuni, F. Coletti, L. Iorio, G. Muscogiuri, S. Della Casa, P. Beck-Peccoz, M. Arosio, B. Ambrosi, I. Chiodini.*

## **UN CASO DI IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO DA ADENOMA SINGOLO OCALIZZATO TRAMITE FDG-PET**

*Diacono F.*

## **VALUTAZIONE DELL'INTROITO ALIMENTARE DI CALCIO E VITAMINA D IN UN CAMPIONE DI BAMBINI RESIDENTI NELLA CITTÀ DI NAPOLI**

*V. Nuzzo, C. Sepe, A. Zuccoli*

## **LIVELLI SIERICI DI FT3 NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

*C.G. Croce, F. Cesario, M. Pellegrino, C. Baffoni, F. Tassone, L. Gianotti, G. Magro, G. Borretta*

## **INDICI DI METABOLISMO FOSFORICO NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO ALLA DIAGNOSI.**

*M. Pellegrino, F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni, F. Cesario, C.G. Croce, G. Magro, G. Borretta*

## **QUANTITATIVE ULTRASOUND IN HIV INFECTED PATIENTS AS A SURROGATE MARKER OF EARLY BONE DAMAGE**

*R. Cesareo, Marocco R, Belvisi V, Del Borgo C, Tacconi L, Iozzino M, Masci C, Di Meo G, D'Achille M, Lichtner M, Mastroianni CM.*

## **ADERENZA E PERSISTENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELLE PAZIENTI AFFETTE DA OSTEOPOROSI**

*Renato Pastore; Veronica Fabiano; Maria Teresa Iannone*

## **RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI ED IPERTIROIDISMO SUBCLINICO IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPENIA ED OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE**

*Renato Pastore; Daniela Mentuccia; Patrizia Borboni; Angela Pavone; Giuseppe Vancieri, Laura Chioma; Giovanni Vanni Frajese*

## **PTH 1-84 DOPO 18 MESI DI TERAPIA IN DONNE CON OSTEOPOROSI SEVERA POST-MENOPAUSALE: EFFICACIA E RISULTATI**

*Renato Pastore; Daniela Mentuccia; Patrizia Borboni; Angela Pavone; Giuseppe Vancieri, Laura Chioma; Giovanni Vanni Frajese*

## **CASE REPORT: UN OTTIMO RISULTATO (INATTESO?) DELLA TERAPIA CON TERIPARATIDE**

*A. Santonati, D. Bosco, A. Spada*

## **USO DEL CINACALCET NEL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO: NOSTRA ESPERIENZA**

*M. Bono, D. Gucciardino, G. Lupo, V. Gersaci, P. Garofalo.*

**TERAPIA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: CONFRONTO TRA APPROCCIO CHIRURGICO E TERAPIA FARMACOLOGICA**

*Rosa Severino, Valeria Ramundo, Francesco Milone, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, Antongiulio Faggiano*

**TERIPARATIDE IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: CLINICAL EVIDENCE AND QUALITY OF LIFE**

*Panico Annalisa, Lupoli Gelsy Arianna, Marciello Francesca, Sorrentino Daniele, Malgieri Simona, Iacono Daniela, Lupoli Giovanni*

**AN UNCOMMON NECK MASS**

*R.Lai; F.Badessi; A.Delitala; G.Dore; L.Cumpostu G.Fanciulli; G.Delitala*

**LE METASTASI OSSEE NEI TUMORI NEUROENDOCRINI: CARATTERIZZAZIONE CLINICA E PROGNOSTICA**

*F. Milone, H. Jann, V. Ramundo, R. Severino, U-F. Pape, G. Lombardi, A. Colao, B. Wiedenmann, M. Pavel, A. Faggiano*

**UNO STRANO CASO DI IPOCALCEMIA**

*Rota C.A., Ianni F., Senes P., Castellino L., Ricciato M.P., Prete A., Di Donna V., Pontecorvi A.*

**FOLLOW-UP E NECESSITÀ DI TRATTAMENTO DOPO TERAPIA CON TERIPARATIDE**

*F.Scavuzzo, D.Serino, A.Tricarico, G.Santè, R.Volpe*

**IPOCALCEMIA SEVERA DOPO TRATTAMENTO CON ACIDO ZOLEDRONICO.**

*Rota C.A., Locantore P., Castellino L., De Rosa A., Gallo F., Luotto V., Paragliola R.M., Pontecorvi A.*

**LIFE-THREATENING HYPOCALCEMIA: ROLE OF THE ENDOCRINOLOGIST IN THE EMERGENCY DEPARTMENT**

*Rossi M., Barbaro V., Marcucci G., Cecchi E., Giglioli C, Innocenti . , Guzzo A., Parenti G., Petrone L., Pupilli C., Forti G., De Feo M. L.,*

**FORME INUSUALI DI IPERPARATIROIDISMO: DESCRIZIONE DI ALCUNI CASI**

*R. Cesareo, S. Rotunno, M.G. Sannino, M.Iozzino*

**IPERAPARATIROIDISMO PRIMITIVO: NON SOLO SUB-CLINICO**

*F. Burzelli, R. Macaluso, E. Sacco, C.Conti, A. Ciampini, S. Carletti, C. Giammartino*

**VALUTAZIONE DEL METABOLISMO OSSEO IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA.**

*Vuolo L, Zincarelli C, Carnovale V, Guerra E, Contaldi P, Rubino M, Colao A, Rengo F, Di Somma C.*

## MISCELLANEOUS

### MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE MANAGEMENT OF A MALIGNANT RELAPSING PHEOCHROMOCYTOMA.

*L.Foppiani, P.Bianchi, A.Piccardo, G.Hanau, M.Cabria, M.Filauro, A.Arlandini, P. del Monte, G.Villavecchia.*

### BRONCHOPULMONARY CARCINOIDS: LONG-TERM OUTCOME IN A CLINICOPATHOLOGIC AND MIB-1 LABELING STUDY OF A SINGLE-INSTITUTION SERIES OF ITALIAN PATIENTS.

*Daniele Muser, Carlo Alberto Beltrami, Piernicola Machin, Annamaria Mazzolini, Angelo Morelli, Maria Antonietta Pellegrini, Stefano Pizzolito, Giovanni Talmassons, Laura Tonutti, Alessandro Purinan, Franco Grimaldi*

### UN RARO CASO DI SIADH DA AMIODARONE

*M.Colombo, S.Bonfadini, M.Volpe, A.Belotti, M.Rondinelli, M.Capra, G.Mancia*

### DUE CASI DI LINFOADENOPATIE ATIPICHE DIAGNOSTICATE IN AMBITO SPECIALISTICO ENDOCRINOLOGICO

*Alemanno I., Agrimi D., Diacono F., Alemanno P.,*

### LONG-TERM MORPHOLOGICAL, FUNCTIONAL AND CLINICAL FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS.

*Paganini E, Coletti F, Guabello G, Morelli V, Montefusco L, Dolci A, Chiodini I, Arosio M.*

### ESPRESSIONE DI FATTORI DI TRASCRIZIONE E DI DIFFERENZIAZIONE NEI TUMORI ENDOCRINI DEL TRATTO GASTROENTERICO

*Villa VV, Albarello L, Franchi GM, Dolcetta Capuzzo A, Manzoni MF*

### CARCINOIDI POLMONARI: STUDIO DELL'ESPRESSIONE DEI RECETTORI DELLA SOMATOSTATINA (SSTRS) E DELLA DOPAMINA (D<sub>2</sub>R)

*Battocchio M., Calcagno A., Zanchetta E., Rebellato A., Schiavon M., Rea F. Calabrese F., Maffei P., De Carlo E., Vettor R. Sicolo N., Martini C.*

### VARIABILITA' DELLA CORRELAZIONE FENOTIPO-GENOTIPO NELLA S. ADRENOGENITALE

*M. Bono, D. Gucciardino, G. Lupo, M. Niceta, P. Sammarco, C. Fabiano P. Garofalo.*

### PHEOCHROMOCYTOMA AS TRIGGER OF ACUTE MYOCARDITIS AND CARDIOGENIC SHOCK: CASE REPORT

*Romanello G., Zilli O., Sartorato P., Meneghin A., Boni M., Zanlungo P., De Menis E.*

### CARCINOIDE ACTH-SECERNENTE: DRAMMATICA RISPOSTA A OCTREOTIDE

*A Frigo, MV Davi, M Toiari, P Portini, G Francia*

### UN CASO EMBLEMATICO DI MORBO DI ADDISON

*E. Caruso , M De Fino R. Petruzelli*

**FOLLOW-UP DELL'IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO IDIOPATICO: FREQUENZA E PREDITTORI DI REMISSIONE SPONTANEA**

*E. Capello, B. Lucatello, I. Tabaro, A. Benso, E. Ghigo, M. Maccario*

**VHL SYNDROME WITH UNCOMMON CLINICAL PRESENTATION**

*Garino F, Razzore P, Pasini B, Magliona G, Gamarra E, Grassi A, Ragazzoni F, Ribero D, Cirillo S, Versari A, Limone P.*

**CASO CLINICO: IPERANDROGENISMO COR RISPOSTA PARADOSSA AL DESAMETAZONE IN PAZIENTE CON NEOFORMAZIONE SURRENALICA.**

*D.Di Sarra, M. Dall'Alda, F. Zambotti, M. Donati, F.Tosi, P.Moggetti*

**AN UNUSUAL CASE OF PRIMARY AMENORRHEA AND HYPOSTATURISM.**

*L. Proietti Pannunzi, MG Deiana, A. Chiefari, C. Motta, S. Morgante, S. Caprioli, F. Barbetti, V. Toscano.*

**A CASE OF SEVERE HYPERCORTISOLISM**

*Wolosinska D, Bongiovanni M, Fiorentino C, Difrancesco LF, Motta C, Vottari S, Monti S, Mori F, Toscano V.*

**PRESENTAZIONE CLINICA E CRITERI DIAGNOSTICI IN UNA SERIE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA INSULINOMA.**

*Marco Toaiari, Letizia Boninsegna, Massimo Falconi, Anna Frigo, Giuseppe Francia, Maria Vittoria Davì*

**OCCLUSIONE INTESTINALE DA TUMORE NEUROENDOCRINO.**

*Bernardo Olivares Bermúdez, Della Valle, Annibale Versari, Roberto Valcavi*

**NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE DELL' IPERTENSIONE ARTERIOSA: NS. ESPERIENZA CLINICA CON GLI INIBITORI SELETTIVI DELLA RENINA**

*Silvio Settembrini, Giovanni Paolo Piccolo, Raffaele Volpe, Vincenzo Novizio*

## **ANIED**

**RUOLO DELL'INFERMIERE DEDICATO NELL'ADDESTRAMENTO PRE-DIMISSIONE DEL PAZIENTE DIABETICO: L'ESPERIENZA DELLA NOSTRA U.O. DI MEDICINA DI SAPRI (ASL SALERNO)**

*A. De Lisa, V. Guglielmelli, M.R. Pizzo, G. Giugliano.*

**PITUITARY**

## GH RESERVE IN SUBCLINICAL HYPERCORTISOLISM

---

*V. Morelli, S. Palmieri, AS. Salcuni, E. Cairoli, C. Eller-Vainicher, P. Beck-Peccoz, I. Chiodini.*

Endocrinology and Diabetology Unit, Department of Medical Sciences, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

**Aim.** Overt cortisol excess is known to be associated with blunted GH secretion that generally normalizes after successful surgery. Subclinical Hypercortisolism (SH), frequently occurring in patients with adrenal incidentalomas (AI), has been not definitely associated with reduced GH secretion. Moreover, data about the GH reserve in SH patients after adrenalectomy are lacking. We aimed to assess GH secretory reserve in AI patients without and with SH and, in these latter, before and after surgery.

**Methods.** In 23 AI patients we assessed GH secretion and reserve by GH Releasing Hormone+Arginine (GHRH-ARG) test and IGF1 levels, expressed as SDS to correct for age (IGF1-SDS). Body mass index (BMI), waist circumference (WC), fat mass (FM), glycemia, insulinemia and HOMA Index were also evaluated. On the basis of the presence or absence of two out of urine free cortisol (UFC) >70 µg/24h, ACTH <10 pg/ml and a 1 mg overnight dexamethasone test (1mg-DST) >3 µg/dl patients were divided in two groups: SH+ (8F; 3M; age 59±6.1 yrs) and SH- (12F; age 62±8.3 yrs) respectively. Six out of eight SH+ patients, who underwent surgery, were re-evaluated after withdrawal of steroid substitutive therapy.

**Results.** SH+ and SH- groups were comparable for age, BMI, WC, FM, glycemia, insulinemia, HOMA Index and IGF1-SDS. Only one patient, SH+, showed a complete GH deficiency (GH peak 5.4 ng/ml, BMI 25.6 kg/m<sup>2</sup>). The GH peak and the GH secretory response to GHRH-ARG (expressed as the area under the curve, GH-AUC) were lower in SH+ as compared to SH- patients (22.0±19.4 vs 42.6±27.9 ng/ml, P<0.05; 1931.4±1710.8 vs 3864.2±2294.4, P=0.03 respectively). As expected, GH peak and GH-AUC had a significant negative correlation with BMI (R= -0.48, P=0.02; R= -0.52, P=0.01 respectively) and WC (R= -0.44, P=0.04; R= -0.48, P=0.02 respectively) in both groups. No correlations with metabolic and adrenal function parameters were seen. After adrenalectomy, in the six SH+ patients operated on, GH-AUC values tended to increase even though the statistical significance was not reached (1645.8±1032.9 pre-surgery; 3244.8±2207.5 post-surgery; P=0.072).

**Conclusions.** GH secretion appears to be decreased in patients with subclinical hypercortisolism.

## DESCRIZIONE DI UN CASO DI ACROMEGALIA NON CAUSATA DA ADENOMA IPOFISARIO GH-SECERNENTE

---

***Sipione C<sup>1</sup>, Tita P<sup>2</sup>, Pezzino V<sup>1,3</sup>***

<sup>1</sup>Servizio di Diabetologia, Ospedale Cannizzaro, Catania, <sup>2</sup>Divisione di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania, <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica dell'Università di Catania

Riportiamo un caso inusuale di acromegalia, in cui dopo un follow-up di circa 20 anni, non è mai stata riscontrata alcuna lesione ipofisaria riconducibile ad adenoma ipofisario.

Viene alla nostra osservazione un soggetto di sesso maschile di 29 anni, che ha notato aumento della sudorazione e ingrandimento delle estremità. L'esame obiettivo oltre a confermare i dati riferiti dal paziente, rivela una chiara facies acromegalica. Viene fatta diagnosi, clinica e biochimica di acromegalia, con funzione ipofisaria per altro verso indenne: GH random 11.9-15.0 ng/ml; IGF-1 1099 ng/ml (v.n. fino a 450 per età e sesso). La RMN dell'ipofisi appare normale.

Viene avviata terapia con analoghi della somatostatina (Octreotide LAR 20 mg i.m. ogni 28 giorni), in seguito alla quale si ottiene nel tempo una discreta risposta terapeutica (GH random 0.4-1.4 ng/ml; IGF-1 285 ng/ml).

Nonostante che nel prosieguo degli anni il controllo biochimico della malattia sia stato discreto, il paziente ha sviluppato alcune complicanze, quali progressiva spondiloartrosi lombo-sacrale e intolleranza al glucosio (IGT).

A causa di una presunta intolleranza gastrointestinale al farmaco, per un periodo di 8 mesi il paziente ha praticato pegvisomant 10 mg/die s.c. Anche sotto tale farmaco i livelli di IGF-1 si sono mantenuti normali (215 ng/ml).

Viceversa, dopo un periodo di 12 mesi di mancata compliance terapeutica, la verifica dei livelli di GH e IGF-1, a 15 anni dalla diagnosi, ha nuovamente rivelato elevati livelli di GH (9.5 ng/ml) e IGF-1 (830 ng/ml).

L'aspetto più singolare della storia del paziente rimane la mancata identificazione eziologica della sindrome. Nel corso di 20 anni di follow-up, la RMN dell'ipofisi, eseguita 5 volte, non ha mai rivelato alcuna lesione sellare. Inoltre, in tale periodo il paziente ha eseguito due volte l'octreoscan, risultato negativo, e la TAC corporea totale, anch'essa negativa.

Dato il prolungato periodo di follow-up, senza evidenza di lesione sellare, si può concludere che un adenoma ipofisario GH-secernente non sia responsabile della sindrome. Se esiste una secrezione ectopica di GHRH o di GH, questa non è stata riscontrata agli accertamenti radiologici e non è nemmeno suggerita dalla buona risposta alla terapia medica. Non si può infine escludere un'anomala secrezione ipotalamica di GHRH.

## LARGE PITUITARY HYPERPLASIA IN SEVERE PRIMARY HYPOTHYROIDISM.

---

***Tufano A<sup>1</sup>, Passeri E<sup>1</sup>, Locatelli M<sup>2</sup>, Ambrosi B<sup>1</sup>, Corbetta S<sup>1</sup>.***

<sup>1</sup>Endocrinology and Diabetology Unit, IRCCS Policlinico San Donato, Department of Medical-Surgical Sciences, University of Milan, San Donato Milanese (MI)

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano (MI)

### **Introduction**

Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism has been well described. The appearance of pituitary hyperplasia on CT and MRI scans cannot be distinguished from that of pituitary macroadenoma; however, in the contrast to adenoma, pituitary hyperplasia resolves after thyroid hormone replacement therapy.

### **Case Report**

A 23-year-old woman presented with a 7 months history of polymenorrhea, fatigue, headache, slowed mentation and weight gain. She had facial and peripheral edema, dry skin and fine scalp hair. Bradycardia and pericardial effusion at echocardiography were observed. Hormonal tests revealed a severe primary hypothyroidism (PH) (TSH 1578  $\mu$ U/ml, fT4 <0.3 ng/ml), mild hyperprolactinemia (113 ng/ml) and partial ACTH deficiency. Thyroid ultrasound examination showed a small dyshomogeneous and pseudonodular gland, while thyroid autoantibodies were absent. MRI revealed a large sellar and suprasellar mass (23x23x10mm) that bilaterally compressed the cavernous sinus and stretched the optic chiasm. The patient was replaced with 37.5 mg/die cortisone acetate and L-thyroxine (titration up to 100  $\mu$ g/die). Two months later normal menses resumed, serum fT4 and TSH levels normalized, prolactinemia declined to 50 ng/ml, while subclinical hypoadrenalism persisted. MRI study documented the complete shrinkage of the pituitary lesion. Actually the patient is treated with 12.5 cortisone acetate and 100 L-thyroxine.

### **Conclusion**

Thyrotroph hyperplasia is the most frequent cause of pituitary mass occurring in the context of untreated PH. Pituitary enlargement is induced by the lack of thyroxine feedback on the hypothalamic secretion of TRH.

The treatment with levothyroxine resulted in the disappearance of the tumoral mass and normalized TSH and PRL. Similarly in our patient, pituitary hyperplasia, TSH secretion, that were greatly increased, normalized on replacement therapy, PRL was reduced.

The present case highlighted the role of MRI imaging in the diagnosis and follow up of the thyrotroph hyperplasia in PH and the need for its early recognition to prevent the visual and neurological consequences of suprasellar mass and unnecessary surgery.

## INCIDENCE OF O6-METHYLGUANINE DNA METHYLTRANSFERASE EXPRESSION IN PITUITARY ADENOMAS: OUR EXPERIENCE AT THE “REGINA ELENA” NATIONAL CANCER INSTITUTE.

---

<sup>1</sup> R. Baldelli, M. Carosi, D. Panichi, <sup>1</sup>Barnabei, <sup>2</sup>Telera S., Pallottini E., <sup>2</sup>Pompili A., Pescarmona E., <sup>1</sup>Appetecchia M.

Pathology, <sup>1</sup>Endocrinology and <sup>2</sup>Neurosurgery, “Regina Elena” National Cancer Institute

Clinically significant pituitary tumours occur in approximately in every 1000 individuals. The majority of pituitary tumours are benign adenomas; however, between 35% and 55% of adenomas demonstrate invasion into bone, dura or adjacent structures such as the cavernous or sphenoid sinuses or brain. Although it is a rare phenomenon, a subset of invasive adenomas display aggressive behaviour and become resistant to medical therapy, causing substantial morbidity; these tumours require multiple operations and radiotherapy in an attempt to control tumour growth. Various chemotherapeutic regimes have been tried in the management of pituitary carcinoma. Although occasional temporary responses are reported, the results are usually disappointing. Recent case studies have successfully used temozolomide, an alkylating chemotherapeutic drug, in the management of pituitary carcinoma and aggressive pituitary tumours. Temozolomide is widely used in the management of glioblastoma multiforme and is effective in other neuro-oncological tumours as well as other neuroendocrine tumours. Temozolomide is administered orally, readily crosses the blood-brain barrier and is not cell-cycle specific, advantageous when treating relatively slow-growing pituitary tumours. O-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) is a DNA repair protein that reverses alkylation at the O position of guanine. As such, MGMT counteracts the effect of temozolomide, which alkylates DNA at this position. Low tumour MGMT expression has been shown in some studies to correlate with temozolomide response and increased survival in patients with brain tumours. A commonly proposed mechanism of reduced MGMT expression is methylation of its promoter, although different tumour types vary widely in the frequency of methylation. The aim of this study was to evaluate the possible relationship between MGMT hypermethylation and clinical response to chemotherapy in pituitary adenomas; the method to determine the hypermethylation status of MGMT, namely methylation-specific PCR, allowing the selection of patients most likely to benefit from temozolomide treatment. Of 11 patients evaluated, 6 were characterized by the presence of MGMT promoter methylation (55%) and 5 were not methylated (45%). In particular one patient with relapse showed a MGMT methylation only in the sample of relapse and not in the sample of first neurosurgical approach. We can conclude that the MGMT methylation is frequent also in pituitary adenomas and that, from these previous data, the relapse of these neoplasia are characterized by a change in the status of MGMT suggesting a possible approach with temozolomide in that patients with a more aggressive tumors.

## TEMOZOLOMIDE IN 3 PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMA

---

*Cozzi Renato*<sup>1</sup>, *Lasio Giovanni*<sup>2</sup>, *Lodrini Sandro*<sup>3</sup>, *Castiglioni Melina*<sup>2</sup>, *Felisati Giovanni*<sup>4</sup>, *Salmaggi Andrea*<sup>5</sup>, *Cardia Andrea*<sup>2</sup>, *Maccari Alberto*<sup>4</sup>, *Attanasio Roberto*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology, Niguarda Hospital; <sup>2</sup>Pituitary Unit, Galeazzi Institute; <sup>3</sup>Neurosurgery and <sup>5</sup>Neurology, Carlo Besta Institute, Milan; <sup>4</sup>ENT Chair, University of Milan, S. Paolo Hospital, Milan.

**Background.** In aggressive pituitary adenomas Temozolomide (TMZ), an alkylating drug to be administered at monthly cycles by oral route, seems to be a new promising tool. Only few data are available.

### **Case reports.**

In 2006 acromegaly was diagnosed in a 56 yo female with sight loss. She had a giant invasive adenoma and GH/IGF-I were 420/607 ng/ml, respectively. Transcranial debulking (TC) did not ameliorate sight damage. Ki67 was 3%. For persisting disease, she started somatostatin analogs (SA) for 2 years, achieving tumor shrinkage and partial GH/IGF-1 control. After switching to pegvisomant, IGF-I normalized, but tumor grew uncontrolled in spite of concomitant administration of SA and dopamine agonists (DA). TMZ was given since November 2009 for 6 cycles: tumor growth remained controlled for a few months but thereafter escape occurred with bilateral amaurosis.

In 1995 acromegaly was diagnosed in a 53 yo female with bitemporal hemianopia and huge invasive macroadenoma: GH/IGF-I/PRL were 7/1500/200 ng/ml, respectively. She underwent debulking (a few cells stained for GH and PRL), leaving mild hypersecretion (GH/IGF-I were 0.8/322 ng/ml) and an intracavernous remnant. In 2001 she had hormonal recurrence and tumor growth, underwent TC, followed by conformal radiotherapy. SA treatment achieved partial hormonal control and tumor shrinkage until 2006. After tumor regrowth, pegvisomant was added to SA, obtaining IGF-I normalization, but tumor increased. TMZ was unsuccessfully administered for 2 cycles.

In 1996 NFPA was diagnosed in a 30 yo female complaining visual disturbances. Between 1997 and 2009 she underwent 7 neurosurgical resections (5 transphenoidal and 2 TC) of a huge macroadenoma by skilled operators, as well as GK radiosurgery (32 Gy in 2000). Histology always showed a pituitary adenoma, occasionally staining for PRL, and Ki67 3-10%. DA had been unsuccessfully administered for long periods. In March 2009 TMZ was started together with SA. Eight cycles were given and well tolerated, achieving progressive shrinkage by 40% of residual tumor.

**In conclusion,** TMZ can be given in aggressive pituitary adenoma, and is well tolerated. Anyway, its efficacy to control disease progression has to be individually checked for the variability and unpredictability of its results.

## GH/IGF-I SECRETION IN YOUNG FEMALE ACROMEGALIC PATIENTS

---

*Cozzi Renato*<sup>1</sup>, *Lasio Giovanni*<sup>2</sup>, *Felisati Giovanni*<sup>3</sup>, *Cardia Andrea*<sup>2</sup>, *Maccari Alberto*<sup>3</sup>, *Attanasio Roberto*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology, Niguarda Hospital; <sup>2</sup>Pituitary Unit, Galeazzi Institute; <sup>3</sup>ENT Chair, University of Milan, S. Paolo Hospital, Milan.

**Background.** Neurosurgical endoscopic technique has recently gained widespread diffusion. It enables more complete resection of pituitary adenomas, but it is still debated if surgical outcome is improved in acromegaly. We report data on a large series of acromegalic patients referred to a single pituitary unit.

**Patients.** 50 acromegalic patients (21 males, 10 micro, 8 intrasellar macro and 32 extrasellar macroadenoma) were operated on by endoscopic technique by the same neurosurgeon. Thirty-six patients had been treated before surgery by somatostatin analogs for 6-84 months.

**Results.** Post surgical hormonal evaluation (at 90 days) showed remission (i.e. normal age-matched IGF-I, GH < 1 ng/ml after glucose load, and negative MRI at 4 months) in 24 patients (48%, with follow-up lasting 2-10 years) and the persistence of the disease in 22 patients (44%). In two patients disease recurred after 2 years. In the 4 youngest women (aged 24-36 years, regularly cycling both before and after surgery) clinical picture remitted and the macroadenoma was fully removed at MRI, but an atypical GH/IGF-I pattern remained throughout a 2-10 year follow-up: persistently elevated and unsuppressible GH levels, no MRI recurrence, and very slow (within 12-36 months) normalization of IGF-I. No GH-suppressive treatment was administered.

In **conclusion**, we can speculate that young acromegalic women may show atypical GH-IGF-I pathophysiology after surgery due to estrogenic milieu.

## IPERTENSIONE IN ACROMEGALIA: IL RUOLO DELL'ABPM NELLA GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI

---

*F. Dassie, P. Maffei, F. Fallo, C. Martini, E. De Carlo, R. Mioni, I. Albano, E. Zanchetta, A. Paoletta\*, R. Vettor, N. Sicolo.*

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Clinica Medica 3<sup>A</sup>- Azienda Ospedaliera Università Padova;  
\*ULSS n° 15 "Alta Padovana".

**Introduzione** - Una delle complicanze cardiovascolari più frequenti in acromegalia è l'ipertensione arteriosa. Lo scopo di questo studio è stato quello di classificare 103 pazienti con acromegalia attiva, afferenti tutti al nostro centro, in base ai valori pressori arteriosi alla misurazione clinica sistolica e diastolica (PAS, PAD) e con monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM).

**Metodi** - I criteri di inclusione erano: attività di malattia acromegalica, multiple misurazioni pressorie manuali ed esecuzione di almeno un ABPM (registratore TAKEDA-2430) con intervalli di 15-30'. I valori pressori erano completati da dati antropometrici, profili glico-lipidico ed endocrinologico ed ecocardiogramma. Per la classificazione dell'ipertensione sono state utilizzate le linee guida ESC-ESH 2007. Al momento dello studio non erano stati sospesi precedenti trattamenti farmacologici. I pazienti in trattamento per l'acromegalia erano 39 (37%), mentre quelli in trattamento per l'ipertensione 41 (39%).

**Risultati** - I valori pressori medi (mmHg) alla misurazione manuale sono risultati: PAS 147.2±19.6, PAD 93.8±13.4. All'ABPM risultavano PA sistolica 24h, diurna e notturna: 123.92±15.17, 128.51±15.31 e 114.61±16.70; PA diastolica 24h, diurna e notturna: 73.45±10.23, 76.10±10.48 e 67.95±11.03, rispettivamente. I pazienti ipertesi alla misurazione manuale erano 83 (80%), mentre risultano 49 (50%) all'ABPM. In base alla concordanza o meno dei valori pressori manuali con i valori ABPM diurni era possibile classificare i pazienti rispettivamente in: normotesi veri (NOR) 15%; ipertesi veri (IPT) 44% (ipertensione 1 grado 2%, 2gr 36%, 3gr 36%; sistolica isolata 1gr 12% alla misurazione manuale); ipertensione mascherata (IM) 4%; ipertensione da camice bianco (CB) 37% (ipertensione 1gr 60%, 2gr 29%, 3gr 3%; ipertensione sistolica isolata 1gr 8%). Nei pazienti IPT rispetto ai NOR l'età media al momento dello studio e alla diagnosi era più elevata, maggiori i livelli di IGF-1 e più frequente l'ipertrofia ventricolare sinistra.

**Conclusioni** - Lo studio conferma un'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa nell'acromegalia. L'ABPM potrebbe fornire una più precisa valutazione del paziente e stratificazione del rischio cardiovascolare legato all'ipertensione rispetto alla misurazione pressoria manuale.

## PASIREOTIDE FOR CUSHING'S DISEASE: A NEGATIVE CASE REPORT

---

*RM Testa*<sup>1</sup>, *L Cortesi*<sup>2</sup>, *M Albizzi*<sup>2</sup>, *R Attanasio*<sup>2,3</sup>, *M Valota*<sup>2</sup>, *G Lasio*<sup>3</sup>, *G Pagani*<sup>2</sup>, *M Montini*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Humanitas Gavazzeni, Bergamo; <sup>2</sup>Endocrinologia, Ospedali Riuniti di Bergamo; <sup>3</sup>Pituitary Unit, Istituto Galeazzi, Milano.

**Introduction.** Neurosurgery is the first line treatment for Cushing's disease. Pharmacologic treatment has only an ancillary role in patients waiting for or not suitable for surgery. In this setting, preliminary short-term data showed the effectiveness of Pasireotide, a multiligand somatostatin analog, in decreasing cortisol levels in some patients.

**Case report.** Cushing's syndrome was diagnosed in a 50 yo female, complaining severe hypertension (on 3 drugs), fragility fractures, and depression, with typical physical examination (facial plethora, hirsutism, skin bruising, limb muscle atrophy, central obesity). Hormonal work-up yielded concordant tests (CRH, DDAVP, and high dose dexamethasone) pointing to pituitary origin of ACTH-dependent hypercortisolism. MRI showed a hypointense 5 mm pituitary lesion compatible with microadenoma. Two transphenoidal endoscopic resections of pathological tissue that stained intensely for ACTH by a skilled neurosurgeon did not achieve cure. Since ketoconazole (up to 800 mg/day) had been ineffective after the first operation, she was offered bilateral adrenalectomy, that was refused. After informed consent, Pasireotide was then started on a compassionate basis. After 15 days on 600 µg bid, hypercortisolism persisted and diabetes mellitus was first diagnosed. Metformine was started and Pasireotide was uptitrated to 900 µg bid. Owing to unremitting hypercortisolism and worsening diabetes, Pasireotide was withdrawn after 3 months. After wash-out and confirmation of hypercortisolism, ketoconazole was started again while planning adrenalectomy.

**Conclusions.** Pasireotide was ineffective in this hypercortisolemic patient and deranged glucose metabolism.

## PROFILO CLINICO, PROGNOSI E TERAPIA DEGLI ADENOMI IPOFISARI IN PAZIENTI CON MEN1

---

*Valeria Ramundo, Rosa Severino, Francesco Milone, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, Antongiulio Faggiano*

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

**Introduzione:** Gli adenomi ipofisari (AI) interessano circa la metà dei pazienti con Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1) e, rispetto agli adenomi sporadici, risultano più aggressivi e meno responsivi alla terapia. Scopo dello studio è stato di valutare il profilo clinico, la prognosi e la terapia degli AI in pazienti MEN1.

**Pazienti & Metodi:** Tutti i pazienti con AI associato a MEN1 seguiti presso il Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia, nel periodo 1990-2010, sono stati arruolati nello studio. L'istotipo, l'attività secretoria, la terapia e l'*outcome* postoperatorio sono stati valutati retrospettivamente.

**Risultati:** Su 30 pazienti MEN1 sono stati selezionati 17 pazienti con AI (57%): 8 (47%) con microadenoma e 9 (53%) con macroadenoma. Complessivamente, 8 pazienti avevano un PRL-oma (6 macroadenoma, 2 microadenoma), 2 un GH-oma (entrambi macroadenoma), 7 un adenoma non-funzionante (1 macroadenoma, 6 microadenoma).

Tutti i pazienti con PRL-oma (7 naïve, 1 precedentemente sottoposto a chirurgia trans-sfenoidale) erano trattati con cabergolina: una significativa risposta ormonale era presente in tutti i casi, con completa normalizzazione dei livelli di PRL nel 75% dei casi. Alla RMN ipofisaria si osservava riduzione e stabilità tumorale nel 25% e 75% dei casi rispettivamente, con evidenza di una larga necrosi tumorale dopo trattamento con cabergolina nel 50% dei pazienti con stabilità. I pazienti con GH-oma erano trattati con octreotide LAR (+ cabergolina in un caso), con una risposta ormonale completa in un caso e parziale nell'altro; alla RMN ipofisaria si osservava stabilità tumorale in tutti i casi, con evidenza di una larga necrosi tumorale in un caso. Il paziente con macroadenoma non-funzionante era stato sottoposto a chirurgia trans-sfenoidale, con persistenza tumorale postoperatoria; i 6 pazienti con microadenoma non-funzionante erano stati sottoposti a monitoraggio radiologico, ormonale e clinico in assenza di terapia specifica.

**Conclusioni:** Gli AI insorgono in più della metà dei pazienti MEN1 e sono prevalentemente macroadenomi e PRL-secernenti. La chirurgia trans-sfenoidale per i macroadenomi è generalmente associata a persistenza tumorale postoperatoria. La cabergolina e gli analoghi della somatostatina risultano molto efficaci per gli adenomi PRL- e GH-secernenti rispettivamente, con un buon controllo dell'attività secretoria e della crescita tumorale nella maggior parte dei casi.

## NURSING DELL'IPOPITUITARISMO

---

***A. Rufo, D. Tina, F. Ruggieri, A. Mongia, S. Filippini, G. Fiore, A. Franchi, B. Raggiunti***

U.O. di Endocrinologia P.O. Atri ASL TERAMO

L'ipopituitarismo (IPOPIT) è una condizione clinica caratterizzata da un deficit di secrezione, parziale o totale, degli ormoni dell'ipofisi anteriore. L'IPOPIT può essere congenito o acquisito e determina un danno, in genere permanente, che necessita di terapia ormonale sostitutiva. Se si esclude il deficit di GH, si può tranquillamente affermare che l'ipopituitarismo è una patologia rara: nell'infanzia ha un'incidenza di 3 casi/1.000.000/anno, mentre nell'adulto si arriva all'8-10/1.000.000/anno. La sintomatologia è estremamente variabile e può svilupparsi in maniera insidiosa e lenta, ma un evento scatenante, come stress o malattie, può slantizzare la patologia in quadri drammatici. Negli ultimi anni si è posta molta attenzione alla aumentata mortalità nei pazienti affetti da IPOPIT per cause cardiovascolari e cerebrovascolari. La causa più frequente di IPOPIT è la presenza di lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria come gli adenomi, che determinano una compressione sull'ipofisi normale circostante. Considerando poi, la fragilità della struttura ipotalamo-infundibulo-ipofisaria, si intuisce facilmente come altre patologie endocraniche possano determinare l'ipopituitarismo, come nel caso dei traumi cranici (TC), delle emorragie subaracnoidee e delle neoplasie cerebrali primitive extrasellari. Dati recenti dimostrano che un

20-30% di pazienti con pregresso TC, presenta un ipopituitarismo isolato o multiplo e circa 150-250 soggetti decedono su 100.000 abitanti come conseguenza dei TC. Per quanto riguarda la clinica, questa è dipendente dal tipo di deficit ormonale presente. In questa relazione verrà trattato in particolare il nursing nel paziente adulto con GHD (GHDA). Il paziente affetto da ipopituitarismo presenta una serie di problematiche che coinvolgono l'aspetto fisico e, soprattutto, quello psicologico; spesso il paziente è disorientato, affaticato, presenta cute pallida e secca, a volte dispnea, tachicardia, incapacità ad eseguire le normali attività quotidiane. Il compito prioritario dell'infermiere è di occuparsi dell'accoglienza del paziente e, per quanto di sua competenza, cercare di tranquillizzarlo ed informarlo sull'iter clinico-diagnostico, procedendo poi con la raccolta dati e la realizzazione di un piano di assistenza specifico.

Il piano d'assistenza infermieristica prevede:

- RACCOLTA DATI
- DIAGNOSI INFERMIERISTICA E RELATIVI OBIETTIVI
- INTERVENTI
- VALUTAZIONE FINALE

La valutazione infermieristica finale dovrà verificare che il paziente è del tutto autonomo sulla gestione del proprio presidio terapeutico. Una stretta collaborazione tra famiglia, equipe medico-infermieristica e paziente è fondamentale al fine di migliorare la QoL della vita del paziente con GHD.

## CASE REPORT: “DEFICIT DI IGF-1”, UN PERCORSO DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO NON CONVENZIONALE”

---

A. Franchi<sup>°</sup>, G. Fiore<sup>°</sup>, S. Filippini<sup>\*</sup>, A. Mongia<sup>°</sup>, A. Rufo<sup>°</sup>, D. Tina<sup>°</sup>, F. Ruggieri, B. Raggiunti<sup>°</sup>

<sup>°</sup>U.O. di Endocrinologia P.O. Atri; <sup>\*</sup>Endocrinologia, Università dell'Aquila

### Introduzione

Il deficit di IGF-1 (con normali livelli di GH) può essere causato dalla presenza di GH biologicamente inattivo (difetto *qualitativo*, più raro), dalla presenza di ridotte quantità di GH ( difetto *quantitativo*, frequente dopo trauma cranico) oppure da un difetto recettoriale (genetico o secondario a patologie quali malattie croniche, epatiche o renali), con conseguente *resistenza periferica* all'azione dell'ormone.

### Report di un caso

Donna di 42 anni, giunta alla nostra osservazione per una consulenza endocrinologica, nell'ottobre del 2009, in seguito all'insorgenza da circa due mesi di una marcata astenia associata ad incremento ponderale (con aumento dell'adiposità soprattutto in sede addominale), ridotta forza muscolare, tono dell'umore fortemente depresso, con difficoltà a svolgere le normali azioni della vita quotidiana. All'anamnesi la paziente riferiva un violento trauma del rachide cervicale in seguito ad un incidente stradale, avuto circa tre anni prima.

Gli esami ematochimici portati in visione, mostravano valori borderline di colesterolo totale ed LDL, normali valori di funzionalità tiroidea ed epatica, valori di GH ai limiti bassi e di IGF-1 al di sotto del limite inferiore di normalità. Per un ulteriore approfondimento diagnostico, veniva eseguito un test da stimolo con GH-RH + Arginina, ripetuto due volte per conferma. Il test evidenziava, dopo stimolo, l'aumento dei valori di GH ma non dell'IGF-1, corretto per il BMI.

Valutati questi risultati, col consenso della paziente, si decideva di eseguire il test di generazione dell'IGF-1, somministrando alla paziente 0,05 mg/prokg/die (la sera, ore 23:00) di hGH per 4 giorni, dosando in quinta giornata il GH e l'IGF-1. Il risultato del test mostrava un aumento, quasi del doppio, del valore di IGF-1, dopo somministrazione di hGH, evidenziando quindi come, compensando il deficit quantitativo di ormone della crescita circolante, si riuscisse ad ottenere l'incremento dell'IGF-1. Si confermava l'ipotesi diagnostica di “down-regulation” recettoriale da deficit quantitativo di GH. Veniva proposta alla paziente la possibilità terapeutica ad utilizzo “compassionevole” con hGH, dunque raccolto il consenso informato, si decideva di iniziare la terapia con ormone della crescita, al dosaggio di 0,3 mg/die per circa un mese. La rivalutazione clinica della paziente, dopo 1 mese di terapia sostitutiva con ormone della crescita, mostrava dal punto di vista laboratoristico, valori di IGF-1 nella norma per età (132,0 ng/ml), ed all'esame obiettivo, calo ponderale (62 kg vs i 65 kg iniziali), cute normoirrorata e normoidratata, muscolatura normotonica e normotrofica.

### Discussione

Una evidente riduzione dei livelli di IGF-1 nell'adulto, potrebbe essere considerata sufficiente ai fini della diagnosi di deficit quantitativo di GH, giustificando la necessità di terapia sostitutiva con ormone della crescita e permettendo così un netto miglioramento delle condizioni cliniche e della QoL di tali pazienti.

### Conclusione

E' auspicabile che ulteriori studi saranno eseguiti a riguardo, fornendo risultati che possano rafforzare la necessità di ampliare l'attuale normativa vigente in campo di terapia sostitutiva per GHD nell'adulto.

## UN CASO DI ACROMEGALIA CON ASSOCIATO RILIEVO RADIOLOGICO DI CISTI DI RATHKE

---

*Diacono F, Balestra E, Braione F, Devangelio E, Magno M, Sciaraffia M, Turrisi E, Albano S.*

Struttura Complessa di Endocrinologia P.O. "Santissima Annunziata", Taranto

### **Introduzione**

Cisti di Rathke ed adenomi ipofisari hanno una comune linea istopatogenetica, ma la letteratura ne descrive la coesistenza in solo poche decine di casi. Tra questi ancora più rara è la segnalazione di adenomi secernenti GH (11 casi). Un unico studio sistematico retrospettivo ha stimato la concomitanza della cisti di Rathke nel 3,5 % di 227 adenomi ipofisari analizzati.

### **Caso clinico**

Un uomo, 52 anni, si recava presso la Nostra Struttura per visita diabetologica. In anamnesi presentava: da 6 anni diabete mellito in trattamento dietetico, ipertensione arteriosa, sindrome ansioso-depressiva in trattamento farmacologico. Presentava buon compenso glicometabolico e pressorio. Rilevati segni e sintomi suggestivi di acromegalia veniva ricoverato per approfondimenti diagnostici. Lo studio ormonale rilevava buoni assi tiroideo, surrenalico e gonadico. La prolattina era pari a 4,5 ng/dl (vn 1,6-19), l'Igf-1 a 1038 ng/ml (vn per età 87-238), all'OGTT il GH rispondeva con incremento paradossoso da 5,8 ng/dl basali a 7,9 ng/dl. Risultavano nei limiti colonscopia, ecografia tiroide ed ecocolordoppler dei tronchi epiaortici, negativo lo studio delle complicanze microvascolari del diabete. La RMN rilevava cavità sellare impegnata da una formazione espansiva cistica di 1,6 cm di diametro, asimmetrica con sviluppo prevalente sinistro, con laminazione sul fondo della ghiandola ipofisaria che appariva compressa, e di difficile studio dopo mdc che mancava di evidenziare grossolane alterazioni di impregnazione nel limitato contesto ghiandolare; il peduncolo ipofisario risultava in asse, compresso e stirato dorsalmente. Il chiasma ottico risultava libero. L'ipotesi diagnostica dunque è quella di un microadenoma ipofisario GH secernente, di difficile visualizzazione alla RMN, con associata cisti di Rathke. Si è optato per la terapia medica con octreotide-LAR per il controllo della secrezione di GH in attesa di eventuale intervento neurochirurgico.

### **Discussione**

Nel caso in questione ad un quadro clinico e laboratoristico tipico di acromegalia, ha corrisposto l'inatteso rilievo radiologico di voluminosa cisti di Rathke a sviluppo inferiore-sinistro che ha prodotto compressione della ghiandola ipofisaria e verosimilmente del tessuto adenomatoso GH secernente. Non è nota in letteratura la risposta di questi casi agli analoghi della somatostatina. Siamo in attesa del primo follow-up per descriverne l'evoluzione clinica, laboratoristica e radiologica.

## STUDIO DI VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH IN ADULTI TALASSEMICI CON NORMALE STATURA

---

***Sciaraffia M<sup>1</sup>, Peluso A<sup>2</sup>, Diacono F<sup>1</sup>, Balestra E<sup>1</sup>, Braione F<sup>1</sup>, Devangelio E<sup>1</sup>, Magno M<sup>1</sup>, Turrisi E<sup>1</sup>, Albano S<sup>1</sup>.***

<sup>1</sup> Struttura Complessa di Endocrinologia, P.O. "Santissima Annunziata", Taranto

<sup>2</sup> Struttura Semplice di Microcitemia, P.O. "Santissima Annunziata", Taranto

### **Introduzione**

Bassa statura per deficit di GH è frequente in soggetti prepuberi affetti da talassemia con emocromatosi secondaria. Negli adulti prevalgono ipogonadismo ipogonadotropo con osteoporosi, ipotiroidismo primitivo. Pochi studi hanno valutato la secrezione di GH nell'adulto talassemico mancando di individuare correlazioni significative con livelli di ferritina e status ormonale. Limitata è l'utilità dell'Igf-1 causa l'interferenza dell'emocromatosi sulla funzionalità epatica. Lo studio valuta la secrezione di GH in talassemici adulti senza storia di deficit staturale e la correla a variabili laboratoristiche ed antropometriche.

### **Materiali e metodi**

In 11 pazienti (9 maschi), età  $35,7 \pm 6,9$  anni, normopeso, con ipogonadismo ed ipotiroidismo primitivo (2) in terapia sostitutiva, è stato eseguito test al GHRH+arginina. Un picco di GH fino a 9 ng/dl indica deficit severo, tra i 9 e i 16,5 ng/ml deficit parziale. Il confronto tra dati non appaiati è stato effettuato con test non parametrico. L'analisi di correlazione (Pearson e Spearman test dove opportuno) ha studiato la relazione tra il picco del GH al test con variabili di laboratorio e antropometriche.

### **Risultati**

In 5 pazienti (45,5 %) è stato individuato deficit parziale con range di picco di GH 13,5-16,1 ng/ml, (range nel restante 54,5% dei casi: 21,1-40 ng/ml). Il gruppo dei pazienti con deficit parziale e il gruppo con normale risposta non mostravano differenze significative per variabili antropometriche (peso), metaboliche (colesterolo totale, trigliceridi, glicemia), ormonali (LH, FSH, TSH, FT4, FT3, DHEAS, GH basale) e per livelli di ferritina. I pazienti con deficit parziale sono risultati di età superiore ( $40,4 \pm 5,7$  vs.  $31,8 \pm 5,1$  anni  $p < 0,05$ ). Analogamente il picco di GH si correla inversamente con l'età ( $r = -0,62$   $p < 0,05$ ), non correlandosi ad alcuna delle variabili sopra elencate.

### **Conclusioni**

Lo studio conferma l'elevata prevalenza di anomala secrezione di GH nei talassemici adulti con normale statura e conferma la mancata correlazione con lo status ormonale e i livelli di ferritina. La sola correlazione con l'età e dunque con gli anni di esposizione all'accumulo di ferro a livello ipofisario suggerisce che il rischio di anomala secrezione di GH è elevato in pazienti talassemici con normale statura dopo i 35 anni di età.

# L'ENTITÀ MACROPROLATTINOMA: CONSIDERAZIONI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

---

***Ariete V., Cassetti E., Scarpelli G., Ferolla P., Angeletti G.***

Università degli Studi di Perugia, Dipartimento Medicina Interna, sezione Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche

## **Introduzione**

Dalla letteratura, il trattamento del prolattinoma con farmaci dopamino-agonisti (DAA) -indicato come prima scelta- è sicuro ed efficace nel ridurre i livelli di prolattina serica (PRL) e le dimensioni dell'adenoma.

## **Materiali e metodi**

Sono stati selezionati 21 casi di macroprolattinoma, (11M/10F) sottoposti a sola terapia medica con DAA per almeno 3 anni, nel periodo 1990-2009.

Trattamento Bromocriptina: dose media 4,35mg/die; trattamento Cabergolina: dose media 1,46mg/settimana. La PRL è stata controllata ogni 6 mesi e la RMN al 6°, 24°, 36° mese, in alcuni casi fino al 60° mese. Le variazioni del diametro maggiore (DMax) sono state utilizzate per definire la riduzione degli adenomi.

## **Risultati**

Risposta della PRL al trattamento. PRL basale 75-12000ng/ml; PRL 6° mese: normalizzata nell'85%dei casi, ridotta >85% nel 15%. PRL 24°-36°-60° mese: normalizzata nel 95%dei casi.

Shrinkage degli adenomi al trattamento. DMax basale: 10-15mm nel 48%dei casi; 18-22mm nel 23,5%; 30-45mm nel 28,5%; DMax 6° mese: riduzione ≥50% nel 28%dei casi e scomparsa-RMN in 1 caso; Dmax 24° mese: riduzione ≥50% nel 33% e scomparsa-RMN dell'adenoma nel 23%dei casi. Dmax finale: 14,2%dei casi scomparsa-RMN dell'adenoma e 9,5%dei casi recidiva; 28%dei casi DMax riduzione <50 % e 48%dei casi Dmax riduzione ≥50%. Non registrati effetti collaterali tali da sospendere il trattamento. Eco-cuore, ove eseguito, non alterazioni valvolari. Non differenze di risultati nel trattamento con Bromocriptina o Cabergolina.

## **Conclusioni**

L'effetto dei farmaci DAA sulla secrezione della PRL è immediato, entro il sesto mese e nella quasi totalità dei casi efficace. L'effetto di riduzione della massa dell'adenoma raggiunto al 24° mese nella maggior parte dei casi rappresenta il risultato definitivo ottenuto dal trattamento con DAA. La remissione della malattia, intesa come scomparsa-RMN dell'adenoma e mantenimento della PRL a valori normali in corso di DAA, è invece un evento che interessa una piccola percentuale di pazienti.

Nella casistica studiata, il controllo della PRL al 6° mese e lo shrinkage dell'adenoma al 24° mese di trattamento sono predittivi dei risultati a lungo termine.

## GROWTH HORMONE RESPONSIVENESS TO STANDARD AND COMBINED PROVOCATIVE TESTS IN 28 VERY YOUNG CHILDREN WITH PRADER-WILLI SYNDROME

---

*Girolamo Di Giorgio<sup>1</sup>, Sabrina Spera<sup>1</sup>, Graziano Grugni<sup>3</sup>, Maria Cristina Matteoli<sup>2</sup>, Marco Cappa<sup>1</sup>, Antonino Crinò<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Autoimmune Endocrine Diseases Unit - Endocrinology Dept, <sup>2</sup>Pediatric Unit - Bambino Gesù Children's Hospital - Research Institute, Palidoro (Rome); <sup>3</sup>Italian Auxological Institute Foundation, Piancavallo (Verbania) - ITALY

**Introduction:** Growth hormone deficiency (GHD) has been demonstrated in the majority of patients affected by Prader-Willi syndrome (PWS). GH releasing hormone (GHRH) plus Arginine (ARG) or Pyridostigmine (PD) test has been found reliable to evaluate the maximal secretory capacity of somatotroph cells. GHRH+ARG is a validated GH stimulation test also in adult PWS patients.

**Aim of the study:** to evaluate GH secretory pattern in very young PWS children and to verify if combined administration of GHRH+ARG or PD could be an useful tool for the diagnosis of GHD.

**Patients:** We enrolled 28 children (12F, 16M) with genetically confirmed PWS, aged 2.3±1.3 years (range 0.5-5 years), height-SDS -1.3±0.9 (range -2.5 -1 SDS), BMI-SDS 0.33±1.6 (range -2.9-2.9 SDS). Only three patients were obese. None of them were on GH treatment or ever had been.

**Methods:** All subjects underwent clonidine (CLO, 150 mcg/m<sup>2</sup> orally) and arginine (0.5 gr/kg iv) tests (cut-off: 10 ng/ml) and GHRH (1 mcg/kg iv) plus PD (60 mg orally) test (14 patients) or GHRH plus ARG test (14 patients) (cut-off: 20 ng/ml). IGF1 levels were also measured (nv >80 ng/ml).

**Results:** Serum IGF-1 levels were low in 25/28 (89%) patients. GH peak was low in 22/28 (79%) after CLO (6.1±4.3; range 6-18.3 ng/ml) and in 22/28 patients (79%) after ARG test (7.7 ±5.9; range 0.6-27 ng/ml). Eighteen patients out of 28 (64%) showed a low response to both standard tests and low IGF-1, meanwhile eight patients (28,6%) showed a normal response to one of the standard tests. Only two patients showed a normal response to both standard tests (7.1%) (they showed normal response to combined test, but low IGF-1).

GH peak after combined test (31.3±11.2; range 1.3-40 ng/ml) was normal in 23/28 patients (82%) and low in five patients (18%) showing also low GH peak to both standard tests and low IGF-1. No correlation was found between BMI and GH peak.

**Discussion:** Most PWS patients (64%) showing low GH peak to both standard tests and low IGF-1 can be defined as GHD. The response to GHRH+ARG was always normal (*or exaggerated*) in young PWS independently by the response to both standard tests. Only 5 PWS children had a low response to both standard and combined tests (*considered as true GHD*).

**Conclusions** These results demonstrate that GHD is not always present in all very young PWS children. We believe that the majority of very young PWS children have a hypothalamic defect with an impaired GHRH secretion and a normal GH pituitary reserve that probably gradually declines with age. We need to establish whether GH stimulation tests are needed before starting GH therapy.

## TERAPIA CON GH RICOMBINANTE E RISCHIO DI NEOPLASIE.

---

*Maria Cristina Savanelli, Francesca Rota, Elisabetta Scarano, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, Carolina Di Somma.*

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

**INTRODUZIONE:** I dati sulla sicurezza a lungo termine della terapia sostitutiva con GH sono limitati. Scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare se la terapia sostitutiva con GH è associata alla progressione di tumori ipofisari o ad un'umentata incidenza di cancro.

**PAZIENTI e METODI:** 95 pazienti ipopituitarici con GHD (48 M, 47 F, 16-75 anni), trattati con GH. 73 controlli ipopituitarici con GHD (37 M, 36 F, 16-86 anni) non trattati. Tutti i soggetti erano testati con il test GHRH+ARG e sottoposti ad esame clinico, valutazione ormonale, RM della regione sellare. L'insorgenza di cancro è stata valutata con attento follow-up clinico, valutazione laboristico-strumentale.

**RISULTATI:** Progressione della lesione era presente nel 14.5% dei pazienti e nel 23.3% dei controlli senza differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. La sopravvivenza libera dall'evento progressione era sovrapponibile tra il gruppo dei pazienti e dei controlli ( $\chi^2=0.8896$ ,  $p=0.3459$ ). All'analisi di regressione non vi era alcuna associazione della progressione delle lesioni con età, durata di malattia, presenza di residuo tumorale e radioterapia né nei pazienti né nei controlli.

Nel 5.3% dei pazienti e nel 2.7% dei controlli era presente una nuova neoplasia, senza differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. La sopravvivenza libera dall'evento cancro era sovrapponibile tra il gruppo dei pazienti e dei controlli ( $\chi^2=0.2288$ ,  $p=0.6324$ ). All'analisi di regressione non vi era alcuna associazione dell'insorgenza di neoplasia di nuova diagnosi con età, durata di malattia e livelli sierici di IGF-1 in basale ed i livelli sierici di IGF-1 relativi all'ultima osservazione sia nei pazienti sia nei controlli.

**CONCLUSIONI:** La terapia sostitutiva con GH in pazienti adulti ipopituitarici con GHD non determina un aumento della progressione di tumori ipofisari operati con o senza residuo. Considerando la lenta crescita che è propria di questi tumori benigni un periodo di osservazione di 7 anni potrebbe non essere abbastanza lungo da evidenziare con certezza l'influenza della terapia sostitutiva con GH sulla progressione tumorale. La terapia sostitutiva con GH in pazienti adulti ipopituitarici con GHD non è associato ad un aumento dell'incidenza di neoplasie maligne di nuova diagnosi.

# DISAPPEARANCE OF A GH SECRETING PITUITARY MACROADENOMA AFTER LANREOTIDE AS FIRST LINE TREATMENT

---

*Chiara Vezzosi, Bianca Tarantini, Rossella Nassi*

Sezione di Endocrinologia ASL 8 Arezzo

**BACKGROUND:** Acromegaly is caused by excessive growth hormone (GH) secretion, usually from a pituitary adenoma.

Longacting somatostatin analogs (SSA) are widely used for the treatment of acromegaly as either primary or adjunctive therapy. SSA are effective in inducing biochemical remission of the disease and in controlling tumor growth. Over the recent years, there has been growing evidence that SSA are able to induce tumor shrinkage in patients with acromegaly but only few cases of complete disappearance of the pituitary adenoma have been reported, especially concerning microadenomas.

We hereby describe the case of a young man in whom Lanreotide administration resulted in a complete disappearance of the GH secreting macroadenoma.

**CASE REPORT:** a 35 year-old male patient referred to our unit for clinical signs of acromegaly. A GH secreting macroadenoma of 17x14x12 mm contacting cavernous sinus was evidenced, the rest of pituitary function and visual field were normal. The patient was treated with Lanreotide at the starting dose of 30 mg/28 days.

After 3 months therapy IGF-1 levels were still above the normal range, Lanreotide dose was then titrated up to 60 mg/28 days with normalisation of GH and IGF-1 levels.

After 12 months IGF-1 was again slightly above the normal range and Lanreotide Autogel 120 mg/28 days was started with a complete normalisation of IGF-1 levels and GH suppression after OGTT <1 ng/ml.

After 16 months from the beginning of lanreotide therapy a complete disappearance of the pituitary tumor was observed at MRI and hormonal evaluation confirmed the total biochemical remission of acromegaly.

A second neuroradiological control has been programmed before the discontinuation of SSA therapy.

**CONCLUSIONS:** This report represents an important example of the potentiality of treatment with lanreotide as first line therapy in selected patients. Persistence of the complete remission of acromegaly after discontinuation of medical therapy will be evaluated.

## PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN PEUTZ JEGHERS SYNDROME: A CASE REPORT.

---

*\*Vincenzo Triggiani, \*Vito Angelo Giagulli, \*\*Nicoletta Resta, \*\*\*Giuseppina Renzulli, \*Emilio Tafaro, \*\*\*\*Francesco Resta, \*\*\*\*Carlo Sabbà, \*\*\*\*Maria Teresa Ventura, \*Brunella Licchelli, \*Edoardo Guastamacchia.*

\*Endocrinology and Metabolic Diseases, \*\*Genetics, \*\*\*Pathology, \*\*\*\*Internal Medicine, University of Bari, Italy

**Introduction.** Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is a rare dominantly inherited disease characterized by the association of hamartomatous small bowel polyposis, mucocutaneous hyperpigmentation and increased risk of cancer at different sites. The association with differentiated thyroid cancer (DTC), in particular papillary thyroid carcinoma (PTC), even if rare, has been described.

**Case Report.** A 22 year-old woman affected by PJS showed hyperpigmented lesions of the lips and hamartomatous polyps of the stomach, the duodenum, the jejunum and ileum. A routine neck ultrasound (US) showed a 5x4x6 mm hypoechoic nodule with microcalcifications and perinodular vascular pattern in the right thyroid lobe. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (US-FNAB) of the nodule was performed and the cytological preparations showed a picture of papillary thyroid carcinoma. The patient was submitted to video-assisted total thyroidectomy and the cytological diagnosis was confirmed at histological examination.

**Conclusions.** The present case suggests that US of the thyroid should be performed in PJS patients whenever thyroid disease is suspected at physical examination or based on patient's medical history and then repeated at regular intervals in the follow up of these patients, since the wide spectrum of possible cancer diseases could also include DTC.

# **DIABETES AND METABOLISM**

## LIRAGLUTIDE CAUSES REDUCTIONS IN BODY WEIGHT BOTH IN PATIENTS WITH AND WITHOUT GASTROINTESTINAL SIDE EFFECTS

---

<sup>1</sup>G. Sesti, <sup>2</sup>D. Russell-Jones, <sup>3</sup>A. Garber, <sup>4</sup>B. Zinman, <sup>5</sup>K. Jensen, <sup>5</sup>A. Falahati; <sup>6</sup>G. Lastoria, <sup>7</sup>S. Colagiuri

<sup>1</sup>Univ. Magna Graecia, Italy <sup>2</sup>Royal Surrey County Hospital, UK, <sup>3</sup>Baylor College of Medicine, USA, <sup>4</sup>Univ. of Toronto, Canada, <sup>5</sup>Novo Nordisk, Denmark, <sup>6</sup>Novo Nordisk, Italy <sup>7</sup>Univ. Of Sydney, Australia.

**Aims:** Obesity is a significant issue in patients with type 2 diabetes, and tends to be exacerbated by many antidiabetic therapies. The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, has been shown to improve glycemic control, systolic blood pressure, and beta-cell function, and lead to significant decreases in weight. The most commonly reported side effects of GLP-1 agonists, such as liraglutide, are gastrointestinal (GI) in nature, which are more common early in therapy, and decrease over time.

**Methods:** This meta-analysis of six phase 3 trials, in patients treated with liraglutide or placebo for 26 weeks, examined the relationship between decreases in weight and the occurrence of nausea, vomiting or diarrhea (NVD). ANCOVA analysis was used to evaluate changes from baseline to 26 weeks, with interaction between treatment and NVD and correction for baseline body weight.

**Results:** Some NVD was reported by 29%, 28%, and 10% of patients treated with 1.8 mg liraglutide, 1.2 mg liraglutide and placebo, respectively. Decrease in weight for patients with either no NVD or some NVD are shown in the figure. Weight decrease from baseline to 26 weeks was significant ( $p < 0.05$ ) for all groups except placebo patients with no NVD. Although no overall interaction was found between weight loss and presence of NVD ( $p = 0.26$ ), there were individual differences between NVD and no NVD for liraglutide 1.8 mg ( $p < 0.0001$ ) and liraglutide 1.2 mg ( $p = 0.0365$ ).

**Conclusion:** Nevertheless, these results demonstrate that liraglutide treatment is associated with significant weight reduction even in patients not reporting any nausea, vomiting or diarrhea. Thus, weight loss seen with liraglutide therapy is not solely the consequence of initial NVD occurring in some patients receiving this drug.

## ATTAINING A CLINICALLY RELEVANT ENDPOINT OF HbA<sub>1c</sub><7.0%, NO WEIGHT GAIN AND NO HYPOGLYCAEMIA WITH LIRAGLUTIDE AS COMPARED TO OTHER THERAPIES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM): META-ANALYSIS OF THE LEAD STUDIES

---

<sup>1</sup>E. Mannucci, <sup>2</sup>B. Zinman, <sup>3</sup>J. Buse, <sup>4</sup>A. Falahati, <sup>5</sup>M. Mancuso, <sup>6</sup>A. Moses;

<sup>1</sup>. A.O Careggi Italy <sup>2</sup>. Mount Sinai Hosp, Toronto, Canada, <sup>3</sup>. Univ of North Carolina, USA, <sup>4</sup>. Novo Nordisk, Denmark <sup>5</sup>. Novo Nordisk, Italy, <sup>6</sup>. Novo Nordisk, USA.

**Aims:** Therapies for T2DM commonly are associated with undesirable hypoglycaemia and weight gain, limiting success in achieving HbA<sub>1c</sub> clinical practice recommendations. In this context we conducted a *post hoc* meta-analysis of 6 large randomised controlled trials of liraglutide, a human GLP-1 receptor agonist, *versus* other diabetes therapies to determine the proportions of subjects achieving a composite endpoint: HbA<sub>1c</sub><7.0% with no major or minor hypoglycaemia and no weight gain.

**Methods:** The meta-analysis was performed on 26-week data from the six LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials (n=3967), which compared liraglutide as follows: liraglutide *versus* glimepiride (GLM) as monotherapy; liraglutide+metformin (MET) *versus* GLM+MET; liraglutide+GLM *versus* rosiglitazone (ROS)+GLM; liraglutide+ROS+MET *versus* placebo+ROS+MET; liraglutide+MET+GLM *versus* insulin glargine+MET+GLM; liraglutide+MET and/or GLM *versus* exenatide+MET and/or GLM. Analyses were ITT and LOCF, and results were adjusted for baseline HbA<sub>1c</sub> and weight.

**Results:** At 26 weeks, the composite target was achieved by 42% of the liraglutide 1.8 mg group, 35% of the liraglutide 1.2 mg and 6–27% of those treated with comparators (Figure). Odds ratios (*p*-values) for reaching the composite endpoint with liraglutide 1.8 mg *versus* comparators were as follows: *versus* liraglutide 1.2 mg, 1.38 (0.0047); ROS, 11.15 (<0.0001); GLM, 6.05 (<0.0001); glargine, 4.22 (<0.0001); exenatide, 1.96 (0.0067); and placebo, 7.87 (<0.0001). For liraglutide 1.2 mg, odds ratios (*p*-values) for reaching the composite endpoint were as follows *versus* competitors: *versus* ROS, 8.06 (<0.0001); GLM, 4.37 (<0.0001); and placebo, 5.68 (*p*<0.0001).

**Conclusion:** The composite endpoint reflects three clinically relevant outcomes in T2DM (HbA<sub>1c</sub>, weight control and hypoglycaemia). The odds of reaching this composite endpoint were significantly increased with the GLP-1 receptor agonist liraglutide. These observations provide clinically relevant information for selecting pharmacotherapies for T2DM.

## ANALISI RETROSPETTIVA SULL'USO DEI GLITAZONI NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2.

---

Dott. R. Sturaro, Dott. M. Raffa. Dott. F. Quattrocchi

CEM CENTRO ENDOCRINO METABOLICO ASL 1 IMPERIESE

**INTRODUZIONE:** Indagine osservazionale longitudinale retrospettiva su pazienti affetti da DM 2 in trattamento con glitazonici in associazione o meno con altri antidiabetici orali .Vengono indagate le modificazioni di HbA1c, HDL, LDL, Colesterolo Totale, Trigliceridi, Peso, BMI

**METODI:** studio retrospettivo longitudinale sui dati presenti nel data base del Centro . Sono stati considerati validi per l'analisi i pazienti che avevano disponibile nel DB almeno il valore di glicata all'inizio del trattamento con glitazoni e almeno una visita successiva non inferiore a

90 gg dall'inizio del trattamento.E' stato considerato valido un valore di glicata rilevato massimo 31 giorni prima dell'inizio del trattamento con glitazone (T0).

Per ogni parametro è stato calcolato il delta medio tra T1 e T0 e tra T2 e T0.Sono stati considerati validi ai fini dell'analisi i seguenti range di tempo T0-T1 > 90 < 250 gg T0-T2 > 250 gg. Per l'HbA1c il delta medio tra T0 e T1 è stato analizzato separatamente per sottogruppo di trattamento (monoterapia, duplice terapia, triplice terapia) Erano In monoterapia 38 (11%) della popolazione totale (PT) 35 (15%) in terapia con pioglitazone (P) e il 3 (3%) in terapia con rosiglitazone (R) In duplice terapia 200 (58%) (PT),123 (53%)(P) e 77 (67%) (R) In triplice terapia n .108 (31%) (PT)n. 74 (32%) (P) n. 34 (30%) (R) Il totale dei casi : n. 346 (PT) 232 (P) e 114 (R) Il valore medio di Hb glica al basale era 8% nella PT 7.9 nel gruppo P e 8,2% nel gruppo R.Il delta medio tra T0 e T1 della Hb glicata era -0,7 (PT) .0,5 (P) e -1 (R) mentra tra T0 e T2 era rispettivamente -0,7 (PT) -0,6 (P) -0,9 (R ).Per quanto riguarda il valore medio di HDL al basale questo era 53,1 (PT) 53,8 (P) 51,6 (R) Il delta medio tra T0 e T1 era di -0,3 (PT) 0 (P) e -1,1 (R) e tra T0 e T2 era di +0,5 (PT) + 0,9 (P) e -0,2 (R ).Il colesterolo totale era al basale di 196 (PT),199 (P) e 189 (R ).Il delta medio tra T0 e T1 era di -3,4 (PT) - 7 (P) e+4,8 (R) e tra T0 e T2 -7(PT) -10 (P) e +0,3(R) . L'LDL 166 (PT) 164 (P) e 69 (R ).Il delta medio di ldl tra T0 e T1 eradi +1,7 (PT) -2,9 (P) e +12,1 (R) mentre tra T0 e T2 era di di -4 (PT) - 7 (P) e +2 (R ).Il valore dei trigliceridi al basale era di 180 (PT) 178 (P) e 184 (R) Il delta medio dei tg tra T0 e T1 era di -15,5 (PT) - 23 (P) +2,5 (R).Il delta medio tra T0 e T2 era di -4 (PT) -8 (P) +4 (R ).Il BMI al basale era di 32 (PT) 32 (P) e 31 (R ).Il delta medio tra T0 e T1 era di +0,4 (PT) +0,5 (P) e + 0,4 (R ).Il delta medio tra T0 e T2 era di +0,9 (PT) +1 (P) e +0,7 (R)

**CONCLUSIONI:** il trattamento con G sia in mono che in duplice o triplice terapia ha un effetto positivo sul controllo metabolico glucidico ( riduzione della Hb glicata nei due gruppi trattati con P o R con una maggior riduzione con R riferita al delta medio.Differenza che pero' non risulta significativa se si confrontano le mediane: -0,60 (P) -0,65 (R) ) mentre vi e' un differente comportamento sul quadro lipidico tra P e R Si osserva infatti nel gruppo P una riduzione del valore di CT ,LDL,TG con incremento di HDL mentre nel gruppo R si osserva un peggioramento di tutti i parametri ( incremento di CT,LDL col e tTGe riduzione di HDL ).Per quanto riguarda il peso vi e' un incremento del BMI nei due gruppi sia al T1 che al T2

## LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASES

---

*Cavallaro V \**, *Ritieni A °*, *Ragone AC °*, *Carbone L \**, *Graziani G °*, *Fresa R \**, *De Franciscis L \**, *Di Blasi V \**, *Sofia A \*\**, *Agrusta M \**.

\* Unit of Endocrinology and Metabolism, Cava De' Tirreni and Amalfi Coast Hospital, ASL Salerno. ° Department of food Science, health and safety Food Laboratory (LABS), Faculty of Agraria, University of Naples "Federico II". \*\* Clinical Chemistry and microbiological Laboratory Cava De' Tirreni and Amalfi Coast Hospital, ASL Salerno.

**Aim:** Malondialdehyde (MDA), an oxidative stress indicator, is elevated in type 2 diabetic subjects with coronary and carotid angiopathy. Hyperglycemia is associated with the adverse events in the process of genesis of atherosclerosis. The effect of diabetes (hyperglycemia) is mediated in large part by the state of enhanced oxidative stress, which is not counter-balanced by endogenous antioxidants. We investigated the relationship of serum MDA, total antioxidant capacity, insulin, glycemia, HbA1c and lipid profile in type 2 diabetic patients with and without cardiovascular diseases (CVD).

**Methods:** Fifty-five consecutive type 2 diabetic patients who regularly attended our outpatient clinic were enrolled in the study. 30 subjects (group A) (11 women and 19 men) had CVD and 25 subjects (group B) (10 women and 15 men) hadn't. CVD was evaluated by clinical history (specified from charts) of coronary artery surgery, angioplasty, and/or definite myocardial infarction. Cerebral vasculopathy was investigated by clinical history (specified from charts) of symptoms of transient ischemic attack and/or stroke and/or carotid endarterectomy. In the morning, after a 12-h overnight fast, blood samples were taken to determine glucose, HbA1c, lipid profile, MDA and total antioxidant capacity. Using high-performance liquid affinity chromatography we report the photodiode array detection of the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivatives of MDA, while total antioxidant capacity was determined using ferric reducing ability (FRAP) assay. Statistical analysis was performed using unpaired t-tests, the relationship between measurements was assessed by Pearson's correlation. Data are expressed as mean ± standard deviation. P values < 0,05 were considered significant.

**Results:** MDA was significantly higher in patients with CVD  $2,1 \pm 0,9$  vs  $1,4 \pm 1,1$  nmol/ml (P < 0.03), conversely FRAP was significantly lower in group A v/s B  $1833 \pm 1281$  vs  $3017 \pm 1288$   $\mu$ mol/Trolox (P < 0.001). Total cholesterol and Ldl-cholesterol were lower in group A, respectively  $155 \pm 36$  v/s  $182 \pm 57$  (P < 0,03) and  $85 \pm 28$  v/s  $111 \pm 46$  mg/dl (P < 0,01). There were no significant differences in age  $65 \pm 8$  v/s  $64 \pm 9$  years, years of diabetes  $10 \pm 6$  v/s  $10 \pm 5$ , serum levels of HbA1c %  $7,1 \pm 1,8$  v/s  $7,2 \pm 0,9$ , glycemia  $163 \pm 43$  vs  $172 \pm 62$  mg/dl, insulin  $19 \pm 23$  v/s  $16 \pm 21$   $\mu$ U/ml, Hdl cholesterol  $45 \pm 13$  v/s  $48 \pm 10$  or triglycerides  $124 \pm 63$  v/s  $141 \pm 97$  mg/dl. A significant correlation was observed between insulin levels and MDA  $r = 0,48$ ,  $p < 001$ .

**Conclusions:** Despite a lower total and Ldl-cholesterol level, due to statin therapy, MDA was significantly higher in group A. We found that FRAP, as the expression of ROS quenching pathways, was strongly lower in type 2 diabetic patients with CVD than in those without. Interestingly, the relation between insulin levels and MDA confirms enhanced ROS production in insulin resistance states and clinical diabetes.

## QUALITY OF LIFE, SATISFACTION WITH THE TREATMENT AND EATING BEHAVIOUR IN TYPE 1 DIABETES.

---

*G. La Pietra<sup>2</sup>, S. Acquati<sup>1</sup>, R. Manini<sup>1</sup>, L. Gagliardi<sup>1</sup>, L. Buci<sup>1</sup>, A. Tartaglia<sup>1</sup>, C. Ragazzini<sup>1</sup>, S. Taroni<sup>1</sup>, F. Donadio<sup>1</sup>, G. Silvani<sup>1</sup>, M. Nizzoli<sup>1</sup>.*

Unit of Endocrinology and Metabolic Disease<sup>1</sup>; Unit of Psychology<sup>2</sup> - Ospedale Pierantoni- Morgagni, Forlì.

**AIM:** To investigate, in our sample, Quality of life related to health status, satisfaction with the type of treatment that patients are making for diabetes and the presence of any abnormal eating behaviour.

**METHODS:** We tested 92 (42 F) individuals with Diabetes Type 1 diabetes, mean age 40 yr (range 18-60), mean BMI 24.3 kg/m<sup>2</sup>. Exclusion criteria: Patients with psychiatric disorders, not literate, with cognitive decline, with other severe organic diseases (cancer, degenerative diseases of CNS, etc. ..), which had not given consent to the processing of data. We used the following self-administered tests: SF-36 (Short Form -36 Health Survey); DTSQ (Questionnaire on the state of satisfaction for the treatment of diabetes); BES (Binge Eating Scale). Shipping via postal questionnaires, the patient was given an envelope pre-stamped and pre-addressed to the sending of questionnaires, to encourage the largest possible return data.

**RESULTS:** -SF-36: the results of our sample are, in most scales, in line with results from the healthy population, and higher than the results of the diabetic population (AF 98.07; RF 76.90, DF 77.52, SG 53.05, VT 61.52, AS 74.38; RE 78.51; MS 66.73); -DTSQ: total average 27.97 (range: 0-36), hypoglycemia 2.25, hyperglycaemia 2.97; -BES: mean score 4.68 (cut off 17), indicative of lack of impulse control problems in food.

**CONCLUSIONS:** The preliminary analysis of data shows a sample characterized by a good quality of life related to health status, lack of impulse control disorders related to food and a medium to relatively high satisfaction with the treatment undertaken for Type 1 diabetes.

## METABOLIC SYNDROME AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PRADER-WILLI SYNDROME

---

**G. Grugni<sup>1</sup>, A. Saezza<sup>1</sup>, S. Spera<sup>2</sup>, A. Crinò<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Division of Auxology, Istituto Auxologico Italiano, Research Institute, Verbania; Unit of Autoimmune Endocrine Diseases, Ospedale Bambino Gesù, Research Institute, Rome.

**AIM:** Patients with Prader-Willi syndrome (PWS), the most frequent cause of syndromic obesity, die prematurely for the complications associated with obesity, including type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. However, the etiology of the increased mortality rate in PWS is not completely known. In this respect, we have previously demonstrate that the metabolic syndrome (MS) affects a significant percentage of PWS adults, suggesting a relationship with the increased cardiovascular morbidity and mortality. Primary nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now considered the hepatic manifestation of the MS. NAFLD is an independent risk factor for cardiovascular disease and leads to increased all-cause mortality. In this context, it is currently unknown whether risk of critical illnesses for PWS subjects is influenced by liver diseases. The objective of our study was to assess the relationship between MS and NAFLD in a group of PWS adults.

**METHODS:** 42 patients with genetically confirmed PWS [14 males, aged 29±1.1 yrs, BMI (kg/m<sup>2</sup>)= 40.9±1.7] were studied. In each subject MS was defined in according to the International Diabetes Federation criteria. In all cases aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) levels were determined. The evaluation of the steatosis was made by hepatic ultrasonography scanning by an experienced radiologist, who was blinded to participants' details.

**RESULTS:** The overall frequency of the MS was 30.1%. Hepatic steatosis (HS) was found in 15 cases (35.7%), and its prevalence was higher in patients affected by MS (60%) than in subjects without (14.8%,  $p < 0.005$ ). BMI was higher in subjects with HS (46.7±2.2) in comparison to those without (37.6±2.1,  $p < 0.01$ ). Abnormal levels of serum liver enzymes were detected in 11.9% of PWS (26.6% of those with HS and 2.7% of those without,  $p < 0.005$ ).

**CONCLUSIONS:** On the basis of these preliminary data we may conclude that PWS subjects have a high risk to develop HS, particularly in patients with MS, with alterations of transaminases in a significant percentage of individuals. Because there is no established treatment for NAFLD except for weight loss, our results confirm that improvement in weight control remains the most important goal of any PWS treatment program.

# EFFICACIA DI UN APPROCCIO AMBULATORIALE MULTIDISCIPLINARE INTENSIVO AL BINGE EATING DISORDER

---

*Giovanni Scanelli, Antonia Bolognesi, Laura Puntone, Emilia Manzato*

Centro per i Disturbi del Comportamento Alimentare – Azienda Ospedaliero Universitaria “Arcispedale Sant’Anna” – Ferrara

## **INTRODUZIONE:**

Il BED è un disturbo alimentare associato a obesità in circa 2/3 dei casi. Il trattamento prevede un approccio multidisciplinare con terapia psicologica, nutrizionale e internistica focalizzate sul disturbo alimentare più che sul calo ponderale. Abbiamo valutato l'efficacia di un trattamento multidisciplinare intensivo ambulatoriale su di un gruppo di pazienti obesi/BED attraverso le modifiche di parametri come BMI, punteggi ai test e remissione di sintomatologia BED.

## **METODI:**

Su un campione di 19 pazienti obesi con diagnosi di BED o area BED (15 femmine e 4 maschi; età  $45,1 \pm 10,1$  anni; BMI  $39,7 \pm 10,6$ ) abbiamo somministrato test specifici: Beck Depression Inventory, Binge Eating Scale e Body Uneasiness Questionnaire all'ingresso e all'uscita. E' stato effettuato un profilo biochimico completo, OGTT + IRI, HbA1c, microalbuminuria, uricemia, assetto lipidico, funzione renale ed epatica, Cortisolo Urinario, TSH, ...; inoltre Ecografia addominale, RX torace, ECG, eco cuore, monitoraggio PA 24h, ... all'ingresso; controlli mirati all'uscita.

Il trattamento ambulatoriale (durata media  $8,1 \pm 2,4$  mesi) prevedeva colloqui individuali psicologici e dietoterapeutici settimanali oltre a terapia medica; a tutti i pazienti, insulinoresistenti, è stata somministrata metformina (500 mg x 3/die); in aggiunta, sibutramina alla dose di 10 mg/die (sino al gennaio 2010) nei soggetti in cui non era controindicata; oppure poliglucosamina (4 cp/die per 6 gg/7). Era prevista anche la partecipazione ad un gruppo psicoeducazionale per la gestione dell'obesità.

## **RISULTATI:**

Tutti i pazienti sono risultati “iperinsulinemici” alla curva da carico orale di glucosio; nessuno di loro è risultato iperteso, diabetico, ipersurrenalico o distiroideo.

Dei 19 pazienti trattati 14 sono stati dimessi, 1 drop out e 4 inviati ad altra struttura per continuare il lavoro sul peso o per il trattamento delle problematiche psicologiche residue.

Alla dimissione si è osservata la remissione del BED nel 94,73% dei casi, la normalizzazione dell'alimentazione, l'introduzione di una regolare attività fisica (94,74%) e il ridimensionamento degli indici psicopatologici. Il BMI medio è risultato  $37,5 \pm 6,2$ , con un calo medio del 5,5% del peso corporeo.

## **CONCLUSIONI:**

Il trattamento multidisciplinare ambulatoriale di tipo intensivo si è rivelato efficace per il trattamento del BED, il calo ponderale e l'adozione di uno stile di vita più attivo.

# MALATTIA PARODONTALE E DIABETE MELLITO IN ETÀ PEDIATRICA.

---

**Luigi Guariniello<sup>o</sup>, Pietro Lanzetta<sup>\*</sup>**

<sup>o</sup> Università degli Studi “*Magna Græcia*” di Catanzaro – Facoltà di Medicina e Chirurgia –CLOPD Cattedra di Parodontologia Titolare: Prof. L. Guariniello, <sup>\*</sup> Endocrinologo ASL Salerno – Socio A.M.E.

## **Introduzione**

Questo studio sperimentale è stato condotto per mettere in evidenza la correlazione tra la malattia parodontale e il diabete mellito in età pediatrica in relazione al loro livello di igiene orale, al controllo metabolico e alla durata della malattia.

## **Materiali e metodi**

Lo studio è stato condotto su un campione di 110 bambini, di età compresa tra i 3 ed i 17 anni, divisi in due gruppi: pazienti diabetici ed un gruppo controllo.

A tutti i pazienti diabetici, oltre all’anamnesi (polidipsia, polifagia con perdita di peso, poliuria, dieta, durata della malattia, terapia insulinica), sono stati praticati: glicemia, HbA1c, IAA, IA-2, anti-GAD , ICA, pH, glicosuria, chetonuria. Nei controlli periodici per il follow-up della patologia, è stato effettuato il controllo odontoiatrico, analizzando tutte quelle condizioni che potessero influenzare il nostro studio (*abitudini alimentari (frequenza di assunzione di zuccheri fuori pasto; tecnica e frequenza di spazzolamento degli elementi dentari; abitudini viziate e malocclusioni; fluoroprofilassi; terapie farmacologiche*).

All’esame odontoiatrico: *esame obiettivo generale extraorale ed intraorale presenza di eventuali lesioni di natura infettiva come la candidosi, che può essere presente nei diabetici per via della riduzione del flusso salivare; tipo di dentatura; permuta dentaria; lesioni cariose con annotazione in una cartella appositamente redatta.*

**Esame parodontale con apposita sonda (sonda di Michigan, sonda Merrit B) con valutazione:**

- condizioni di igiene orale (presenza di placca e tartaro);
- alterazioni di forma, colore, consistenza, dimensioni e posizione del tessuto gengivale;
- presenza o meno di recessioni gengivali;
- sanguinamento spontaneo;
- posizione della linea muco-gengivale;
- eventuali migrazioni dentali.
- presenza di tasche o pseudotasche parodontali
- indici parodontali.

## **Risultati**

Dall’analisi dei dati raccolti in questo studio è emerso che i pazienti diabetici sono realmente più soggetti alla malattia parodontale rispetto ai pazienti non diabetici con una infiammazione gengivale più alta e in correlazione con la durata della malattia.

Anche l’indice di placca medio risulta, nei pazienti diabetici, più alto nonostante una maggiore attenzione all’igiene orale e ad una minore frequenza di assunzione di zuccheri fuori pasto

**Odds Ratio = 7,87**

## **Conclusioni**

Da questo studio emerge che l’infiammazione gengivale è più evidente nei giovani pazienti diabetici e più spesso evolve in parodontite.. Il calcolo dell’Odds Ratio (OR>1) conferma che il diabete in età pediatrica è un fattore di rischio per la malattia parodontale.

## Abstract Collection

I pazienti di questo studio, da un punto di vista endocrino-metabolico, hanno dimostrato un miglioramento degli indici glicemici e del BMI, dopo l'inserimento di attenta attività fisica aerobiotica e l'eliminazione degli zuccheri fuori pasto. Infine, in una percentuale del 10%, è stata riscontrata patologia tiroidea autoimmune con anticorpi elevati per cui, oltre al ruolo del Pediatra diabetologo dovrebbero diventare parte integrante nella cura del paziente diabetico in età pediatrica (12) l'Odontoiatra e l'Endocrinologo.

## MANAGEMENT OF BINGE EATING DISORDER IN PATIENT WITH BIPOLAR DISORDER WITH TOPIRAMATO: A CASE REPORT.

---

*Walter Milano, Francesco Blasi, Salvatore Carrino, Luca Milano, Giovanni Nolfe, Claudio Petrella, Anna Capasso\**

Mental Health Unit- Distrect 24 – ASL Napoli 1 Centro and

\*Department of Pharmaceutical Science, University of Salerno, Italy

**Aim:** Often bipolar disorder (BD) occurs in comorbidity with eating disorders (ED), particularly with binge eating disorder (BED). Also the drugs used for the treatment of BD, as some mood stabilizers and antipsychotics may increase appetite and weight.

**Methods:** In this work we present a case report of a young patient affected by BD with frequent phenomena of binge eating and weight gain. The magnitude of changes in eating behavior were assessed by the Barcelona Bipolar Eating Scale, anthropometric data and blood chemistry.

**Results:** After a three months therapy with topiramate, bipolar symptoms continued to remain acceptable, with the least variations in mood, but the phenomenons of binge had substantially reduced, with a frequency of approximately one for week, with a weight reducing of 5 kg and a marked improvement in quality of life and self-image. At BEDS score has significantly reduced from 21 before switching by lithium to topiramate, to 12 later. Even the anthropometric and metabolic parameters monitored (body mass index, waist circumference, fasting glucose and lipidogramma) have benn optimized by sex and age

**Conclusion:** the use of a drug mood stabilizer as topiramate , with a less impact on food component, has improved the behavioral and metabolic aspects (reduction phenomena binge, body weight, with optimization of blood parameters) but also the emotional aspects related to the weight and image, which will greatly improve the pharmacological compliance over a long term, so important in the treatment of bipolar disorder.

## ACTIVATION OF A PREVENTION DIAGNOSIS AND TREATMENT CENTER ON EATING DISORDERS OF ASL NA1 CENTRO

---

*Milano W., Belardini L., Bottiglieri F., Chiarolanza V., Guarracino V., Segati D., Rossano F.*

Servizio di Prevenzione, Diagnosi e Trattamento dei Disturbi del Comportamento Alimentare A.S.L. NA 1 Centro.

**AIM:** The center on eating disorders of ASL NA1 Centro was created by a real need to offer a specific space dedicated to prevention, diagnosis and treatment of these diseases. The aim is to promote the process of recognition of diseases related to eating disorders, to sensitize the people on eating habits at risk in early age, to activate synergies among services, operators and territories of ASL, to promote learning and supervision processes for school and social health operators, to work out diagnostic and therapeutic procedures and their verification. The main purpose of this services is the promotion of proper eating habits, especially for young population and the consequential reduction of risk factors.

**METHOD:** The method relies on the multidisciplinary clinical contribution involving the internist, the psychiatrist, the nutritionist, the endocrinologist and the psychotherapist.

**RESULT:** After six months of treatments, 34% of patients showed clinical improvement; a stoppage of aggravation of clinical conditions was seen for 46% of patients, and, finally, no clinical response to treatment for 15% of patients and 5% drop-out was verified.

**CONCLUSIONS:** Clinical improvements concern particularly the ages between 12 and 25 years, highlighting the crucial importance of early detection in school and university. From the results obtained and typology of patients involved, we believe that over- time the new service offered by our new Center will contribute to a progressive reduction of severe eating disorders and to an increase of proper eating habits.

## LA DAPTOMICINA NELLE INFEZIONI NECROTICHE DEI TESSUTI MOLLI DEL PIEDE DIABETICO: UN CASO CLINICO

---

***G.A. Garinis\**, *R.Piro\**, *G.Grossi\****

\*Ospedale “San Francesco” di Paola (Cs), Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche. Centro Specializzato per la Prevenzione, Diagnosi e Cura del “Piede Diabetico”

**Introduzione:** Le ulcere del piede sono una complicanza frequente del diabete mellito, interessano il 15% dei pazienti, e precedono l'85% delle amputazioni non traumatiche.

Le lesioni ulcerative sono suscettibili alle infezioni, che possono estendersi fino ai tessuti molli più profondi, determinandone a volte le necrosi, sino all'amputazione.

Il successo terapeutico, in questi casi, non solo dipende dall'appropriata toilette chirurgica, ma anche dalla terapia antibiotica.

Non c'è unanime consenso sul trattamento antibiotico del piede diabetico infetto.

La terapia è inizialmente empirica e successivamente guidata dall'esame microbiologico.

Le infezioni sono spesso polimicrobiche e sostenute da ceppi resistenti ai comuni antibiotici.

La daptomicina è un nuovo antibiotico, prototipo dei lipopeptidi ciclici, approvato nelle infezioni sostenute da patogeni Gram+, recentemente utilizzato nel trattamento del piede diabetico.

**Caso clinico:** Il nostro paziente, un uomo diabetico di 42 anni, giungeva alla prima osservazione presentando un'ulcera neuropatica infetta complicata da un flemmone dell'alluce.

Si procedeva alla toilette chirurgica della lesione, alla biopsia tessutale per l'esame microbiologico, e si prescriveva la terapia antibiotica empirica, in attesa del risultato culturale. Dopo tre giorni, il paziente presentava un peggioramento con necrosi dei tessuti molli del piede fino al terzo prossimale con presenza di fascite sino al terzo medio della gamba. Il paziente veniva ricoverato, e si effettuava debridement chirurgico con tagli longitudinali lungo la parete mediale e laterale della gamba.

In base all'esame microbiologico, che evidenziava la crescita di Streptococco beta-emolitico di gruppo B, si modificava l'antibioticoterapia in corso con la daptomicina (8 mg/kg). Dopo solo 72 si rilevava un notevole miglioramento del quadro clinico, e dopo un mese di trattamento si assisteva alla risoluzione del processo infettivo.

**Conclusioni:** Nel nostro caso l'impiego della daptomicina ha favorevolmente risolto il quadro clinico senza effetti collaterali, nonostante il lungo periodo di trattamento.

Sulla base di tale esperienza la daptomicina può essere proposta nel trattamento delle infezioni necrotiche del piede diabetico, soprattutto in quelle sostenute da patogeni Gram+, anche nei ceppi multiresistenti.

Pertanto un appropriato debridement chirurgico ed una terapia antibiotica aggressiva sono essenziali nel trattamento del piede diabetico infetto.

# OBESITY AND METABOLIC COMPLICATIONS: OUR PEDIATRIC EXPERIENCE

---

*Cortesi Liana, Testa Rosa Miranda\*, Albizzi Mascia, Attanasio Roberto, Sileo Fulvio, Montini Marcella, Valota Monia, Pagani Giorgio*

USC Endocrinologia, AO Ospedali Riuniti di Bergamo; \*Area endocrino-metabolica, Clinica Humanitas Gavazzeni, Bergamo

## **Introduction**

Relentless overweight and obesity prevalence increase is becoming a chief public health concern even in pediatric age. Among obesity-associated complications, insulin resistance and dyslipidemia are predictive of diabetes mellitus development in adults.

## **Patients and Methods**

Insulin resistance and lipid levels were evaluated in a series of 80 children (45 females and 35 males, aged 6-15.5 years) referred to our outpatient pediatric endocrinology ward for evaluation of overweight. Sixty-four out of 80 (80%) were obese and the remaining overweight, according to BMI (Cole's table 2000).

## **Results**

Insulin resistance was found in 32/80 (40%), according to HOMA index. Among these, 4/32 had impaired fasting glucose and 2/32 impaired glucose tolerance. Deranged lipid levels, according to age-adjusted percentiles, were found in 20 (25%): increased total cholesterol in 14 (11.2%), increased LDL in 3 (2.4%), decreased HDL in 9 (7.2%), increased triglycerides in 9 (7.2%). Moreover, increased transaminase levels were found in one third of 33 evaluated children.

## **Conclusions**

In agreement with literature data, we confirm high prevalence of obesity-associated metabolic alterations even in pediatric age. Educational lifestyle indications (feeding and physical fitness) must be provided to children and their parents and caregivers, addressing long-term health risks of unhealthy behaviours. Compliance should be periodically re-evaluated (at least at 3-month-intervals) by physicians, pediatricians, nurses, and dietitians, refining goals and targets, according to ongoing results.

## A NEW WAY TO TREAT SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE: BUCCAL SPRAY INSULIN

---

*Palermo A\**, *Napoli N\**, *Maddaloni E\**, *Lauria A\**, *Manfrini S\**, *Altomare M\*\**, *Beretta G\**, *Pozzilli P\**

\* University “Campus Bio-Medico” of Rome

\*\* Hospital “S.Pertini” of Rome

**Aim:** In patients with impaired glucose tolerance (IGT), upon implementation of life style changes and metformin, a third returns to normal glucose tolerance, a third continues with IGT and the rest goes on to develop clinical type 2 diabetes. An increased risk for cardiovascular disease occurs in the latter two groups even though there is no progression to diabetes. A previous proof of concept study demonstrated that treatment with 12 units of buccal spray insulin was followed by a significant decrease in mean plasma glucose at two-hours at three-hours in IGT subjects.

Primary endpoint of this study is the reduction of HbA1c of 0.3 % at 6 month treatment between experimental vs control group. Secondary endpoints include the evaluation of production of antibodies against insulins (IA), changes in body weight, number of hypoglycaemic events.

**Method:** We have designed a randomized controlled trial in patients with IGT comparing buccal spray insulin (12 puffs per meal) plus physical exercise and diet (treatment group A, n=16) vs. physical exercise and diet only (control group B, n = 16). HbA1c levels, metabolic parameters and insulin antibodies were measured at baseline and every 3 months up to 6 months. We used an enzyme immunoassay for the quantitative determination of circulating IgG autoantibodies specific to human insulin.

**Results:** After 3 months follow up, subjects treated with buccal spray insulin achieved a significant reduction of HbA1c compared to the control group ( $p<0.02$ ). There was no significant difference in body weight in subjects treated with buccal spray insulin compared to control group;no hypoglycaemia and no other adverse events were observed during the study;no generation of insulin antibodies was observed in subjects treated with buccal spray insulin.

**Conclusion:** This study demonstrated that treatment with buccal spray insulin is a valuable tool for managing hyperglycaemia in subjects with impaired glucose tolerance. Long term studies are needed to confirm the effect of buccal spray insulin on body weight in subjects of IGT.

# A NOVEL INSULIN UNIT CALCULATOR FOR THE MANAGEMENT OF TYPE 1 DIABETES

---

*Anna Rita Maurizi, Angelo Lauria, Daria Maggi, Andrea Palermo, Elvira Fioriti, Silvia Manfrini, Paolo Pozzilli.*

University Campus Bio-Medico - Department of Endocrinology and Diabetes, Rome, Italy

## **Aim**

To achieve optimal glycemic control, adjustments of insulin dose at meal times must be made taking into account several parameters: blood glucose levels, insulin/carbohydrate ratio, carbohydrate intake and physical activity. Calsulin is a new tool for the administration of insulin dose before each meal. Aim of this study was to evaluate the efficacy of Calsulin on metabolic control in T1D patients undergoing intensive insulin therapy.

## **Methods**

40 consecutive patients affected by T1D, aged 18-65 years, with disease duration > 1 year, were randomised to Calsulin or to the control group. HbA1c was evaluated at entry into the study and at 3- and 6-month follow-ups. Paired T test (two tailed) and analysis of variance were used to evaluate differences in HbA1c at 3 and 6 months in the two groups.

## **Results**

HbA1c at entry was  $7.9\% \pm 1.0$  (SD) in Calsulin treated group and  $7.8\% \pm 1.6$  (SD) in control patients (p:NS). Data showed a slight improvement in HbA1c levels at 3 months in the Calsulin treated group (-0.61% vs. -0.14% difference, respectively, p: NS). At the 6-month follow-up, a significant reduction in HbA1c levels was observed in the Calsulin treated group versus the control group (-0.85% vs. -0.07% difference, respectively,  $p < 0.05$ ).

## **Conclusions**

Calsulin is an acceptable and practical tool that makes the process of calculating insulin doses very simple and, most importantly, it improves metabolic control, as shown by a significant reduction of HbA1c levels.

## CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE NEI PAZIENTI CON DM2: LA NOSTRA ESPERIENZA

---

**C.Scaranna<sup>1</sup>, S.Perra<sup>1</sup>, S.Bonfadini<sup>1</sup>, M.Rigoldi<sup>1</sup>, B.Angeloni<sup>1</sup>, P.Gamba<sup>1</sup>, F.Paleari<sup>1</sup>, V.Colombo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>UOS Diabete E Malattie Metaboliche, <sup>2</sup>UOS Emodinamica e Cardiologia Interventistica  
Ospedale San Gerardo Monza

### **Introduzione**

La cardiopatia ischemica (CAD) rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità nella popolazione diabetica. E' inoltre ben noto che il diabete è un fattore di rischio indipendente per CAD. Spesso nei diabetici la diagnosi di CAD è tardiva, anche per l'elevata prevalenza di ischemia miocardica silente. L'ECG da sforzo è uno dei principali test provocativi utilizzati. Dati i limiti di tale metodica, pare importante ricercare test alternativi più affidabili e sicure per identificare pazienti ad alto rischio di CAD silente ed intervenire precocemente.

### **Metodi**

Lo studio è in itinere e ad oggi ha previsto l'arruolamento di n° 41 diabetici senza storia clinica ed elettrocardiografica di CAD. Di ciascuno abbiamo valutato parametri antropometrici, dati correlati al diabete e alle sue complicanze e quelli relativi alla co-presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti sono stati sottoposti ad ecostress con dobutamina (DSE). Nei pazienti con DSE positivo è stata eseguita coronarografia e, per stenosi significativa (>50%), intervento di angioplastica+stenting.

### **Risultati**

I dati fino ad ora raccolti ci hanno permesso di identificare 8/41(19,5%) soggetti con DSE positivo, di cui 2(29%) con stenosi subcritiche e ben 5(71%) con stenosi significative meritevoli di trattamento di rivascularizzazione. Tutti i pazienti hanno eseguito DSE senza complicanze. I risultati preliminari non hanno evidenziato correlazioni statisticamente significative fra incidenza di CAD e parametri glicometabolici, confermando tuttavia la correlazione con i noti fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa, dislipidemia, familiarità e tabagismo).

### **Conclusioni**

Nel nostro studio la prevalenza di CAD silente indagata mediante eco-stress farmacologico è risultata pari al 19.5%, in accordo con i dati presenti in letteratura (10-20% nei diabetici versus 1-4% nella popolazione non diabetica). DSE si è dimostrato una metodica ampiamente affidabile e sicura da poter essere considerata un test provocativo di prima scelta nello screening della CAD silente nei diabetici.

È necessario tuttavia ampliare il campione per confermare questi dati preliminari e per individuare i fattori di rischio che meglio si correlano alla presenza di cardiopatia ischemica silente.

## ENDOCRINE DISRUPTORS AND METABOLIC DISEASES

---

**Carla Lubrano**

Dipt. Medicina Sperimentale - Sapienza, Università di Roma

The environmental contaminants that interact with the endocrine system (EDCs) include pesticide and industrial chemicals that are released into the environment and produce deleterious effects on wildlife and humans. These compounds are able to "*interfere with the production, release, transport, metabolism, binding, action or elimination of natural hormones in the body*" (EPA 1996). To date, multiple adverse health effects in organism exposed to halogenated organic compounds, PCBs, dioxins, polybrominated flame retardants, organothins, heavy metals and ultrafine particles were demonstrated. The most sensitive process to EDCs action is the reproductive one but these compounds are able to cause obesity, T2DM, metabolic syndrome, cardiovascular and neoplastic diseases. The adipose tissue seems to be the target of EDCs, especially of those more resistant to chemical or biological degradation, known as POPs. These substances are able to interact with several nuclear receptors (PPAR, ER, AR, AhR and others) and thus to alter the proliferation, differentiation, metabolism and function of adipocytes. Moreover, since these EDCs increase in plasma during dieting they may contribute to the rapid relapse and recovery of lost weight. The administration of EDCs during pregnancy may play an important role in the etiology of obesity: in fact, in mice, prenatal exposure to diethylstilbestrol or to bisphenol A (a constituent of food containers) causes low birth weight and development of neoplastic disease and obesity in the adult life. Exposure to nicotine during intrauterine life seems to be able to alter the neurons involved in appetite control and the SNS. Recently, epidemiological studies dealing with the close correlation between circulating levels of POPs and the prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in humans have been published; moreover, it has been demonstrated a positive correlation between BMI and fat mass on one side and plasma levels of organochlorines on the other hand and the presence of other EDCs in human adipose tissues. It is recent the discovery of a significant link between exposure to ultrafine particles and the onset of T2DM.

Accordingly, it is clearly necessary to consider environmental pollution as a plausible causal condition of the most common metabolic disorders and to promote coordinate basic and clinical researches.

## EVALUATION OF PREVALENCE AND FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE: COMPARISON BETWEEN ACTIVITY AND REMISSION OF THE DISEASE

---

*M. De Leo, A. Cozzolino, P. Vitale, C. Simeoli, M.C. De Martino, R. S. Auriemma, M. Galdiero, G. Pizza, S. Savastano, G. Lombardi, A. Colao and R. Pivonello*

Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, "Federico II" University, Naples, Italy

Cushing's disease (CD) is associated with the metabolic syndrome (MS) and an increased cardiovascular risk both during active disease and after long-term remission. All the existent classification for the identification of SM include similar clinical or biochemical parameters but consider different cut-offs of the various parameters and different diagnostic criteria

**AIM:** The aim of this study was to estimate the prevalence and features of SM in patients with active and remitted CD using the NCEP, IDF e WHO definitions of MS

**PATIENTS AND METHODS:** Thirty patients (21 females, 9 males, 18-61 years) with active CD (mean UFC:  $353,2 \pm 313,2$  mg/24h) and 30 patients (19 females, 8 males, 25-65 years) in remission from the disease for 3-10 years, and normal levels of UFC levels entered the study. Evaluation of glycaemia, lipid and blood pressure was performed at baseline and during oral glucose tolerance test (OGTT) (Fig.1).

**RESULTS:** Among patients with active CD WHO classification permitted the diagnosis of MS in 22 patients (72%), compared to 17 (56%) identified by NCEP and IDF definitions ( $c^2=0.88$ ,  $p=0.377$ ). Among CD patients after disease remission WHO, NCEP ed IDF classifications permitted the diagnosis of MS in 10 (32%), 7 (20%) and 7 (20%) patients ( $c^2=0.64$ ,  $p=0.519$ ) respectively.

WHO diagnostic criteria allowed to individuate a higher, although not statistically significant, prevalence of MS among patients with CD whose glucose metabolism is often impaired; however, this classification underestimate the role of dyslipidemia that actually gives an effort to the increase of cardiovascular risk in patients with CD.

# DIABETES AND DEPRESSION: AN OBSERVATIONAL STUDY IN A SAMPLE OF 104 CONSECUTIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

---

*Francesca D'Agostino\**, *Federica D'Agostino\*\**, *Franco Fragomeno\*\*\**,  
*Giovanni Giugliano\*\*\**, *Luigi Pizza\**, *Maria Rosa Pizzo\*\*\**/*\*\*\*\*\**

\*Unità Operativa Salute Mentale – Sapri

\*\* Direzione Medica di Presidio – Azienda ospedaliera “Rummo” – Benevento

\*\*\*Unità Operativa Medicina Interna – Presidio Ospedaliero dell’Immacolata – Sapri

\*\*\*\* Unità Operativa Assistenza Sanitaria di Base e Continuità Assistenziale – DSB Sapri-Camerota.

## Introduction

Evidence strongly suggests that depression and type 2 diabetes are associated, but the direction of the association is still unclear. Depression may occur as a consequence of having diabetes, but may also be a risk factor for the onset of type 2 diabetes. Compared with non-diabetic controls, people with type 2 diabetes have a 24% increased risk of developing depression. Also depressed adults have a 37% increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. Of course the mechanisms underlying this relationship are still unclear and warrant further research. Alterations in monoamines (serotonin and noradrenaline), the increases in cortisol by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, and trophic agents such as the brain-derived neurotrophic factor, through glycogen synthase kinase-3, constitute some of the abnormalities documented in diabetic patients and in animal models that could explain the association between depression and diabetes. The effects of the antidepressive therapy (most of them deleterious) in glucometabolic control are also possibly involved. Aim of this study is to briefly consider the psychoemotional factors that might underlie the depression-diabetes relation.

## Methods

We recruited a sample of 104 consecutive outpatients (55%, age 69) with diabetes mellitus type 2, in order to assess: presence of depressive symptoms (Beck Depression Inventory), history of psychiatric disorders (SCID-NP), levels of disability (Disability Scale), patterns of chronic multimorbidity, diabetes complications and glucometabolic control. In our sample we found: 41,35% previous psychiatric disorder; 30,77% previous depressive episode; 17.31% actual depressive episode, BDI score 10.49, BDI score > or = 10 (positive) 44.23% suggesting a high prevalence of depressive symptoms below the level of clinical depression.

## Conclusions

Depression is associated with worse diabetes outcomes, including treatment non-adherence, worse glycemic control, greater functional impairment. Preliminary data analysis suggest that this effect may be mediated at least in part by decreased self-care behaviours in patient with more depressed mood. Depression screening should be useful, in order to improve treatment adherence and maximize diabetes outcome.

## INDAGINE CONOSCITIVA SUL DIABETE MELLITO NELLE CASE DI RIPOSO DI DUE ULSS DELLA PEDEMONTANA VICENTINA

---

*Calcaterra F\**, *Lombardi S\*\**, *Casale M\*\*\**, *Toffanin R\**, *Bellometti SA\*\**, *Dian E\*\**, *Toffolo D\**, *Cassiano P\**, *Rappanello \*L*.

U.O.T. Diabetologia-Endocrinologia ULSS4 Regiobne Veneto. \*\* U.O.D. Diabetologia-Endocrinologia ULSS 5 Regione Veneto. \*\*\* Sanofi-Aventis.

### **Introduzione**

Il progressivo invecchiamento della popolazione determina un continuo incremento del numero di persone che trascorrono l'ultima parte della loro esistenza nelle case di riposo. Tra gli ospiti i diabetici rappresentano una percentuale non trascurabile anche se i dati epidemiologici finora presenti non sono univoci e molto sporadici. Ciò pone particolari problemi di programmazione dell'assistenza diabetologica. Noi abbiamo voluto determinare lo stato dell'assistenza al 31/12/2009 in due ULSS della pedemontana vicentina.

### **Materiali e metodi**

Somministrazione di un questionario a tutti i medici operanti nella case di riposo delle ULSS 4 e 5 della Regione Veneto.

### **Risultati**

Gli ospiti totali delle due ULSS sono risultati essere 2748, di cui 668 maschi (24,3%) e 2080 femmine (75,7%), l'età media rispettivamente di 78, 7 (range 67-86) nei maschi e 84,1 (range 60-90) nelle femmine. Di questi i diabetici noti sono risultati essere 642 (23,4%), il 19,5% maschi e il 24,6% femmine. I diabetici in trattamenti con antidiabetici orali erano 382 (13,9%) di cui 10% maschi e il 15,1% femmine. I diabetici in trattamento insulinico erano 260 (9,5%) di cui 9,4% maschi e 9,5% femmine. Il 31% esegue una HbA1c ogni 3-4 mesi, l'8,6% Ogni 6 mesi 1 anno e il 3,4% non la ha mai fatta. Nel 82,5% esistono procedure che prevedono il controllo delle glicemia capillari. Ma solo il 51,5% dei diabetici in trattamento orale fa almeno un controllo della glicemia capillare alla settimana. Di quelli in trattamento insulinico il 48,5% esegue tale esame tutti i giorni. Nella metà circa dei casi esiste una procedura per il trattamento delle ipoglicemie e solo il 50% delle case di riposo ha a disposizione fiale di glucagone.

### **Conclusioni**

Il diabete mellito nelle case di riposo ha una elevata prevalenza e per lo più la sua gestione non è ottimale, determinando elevati costi socio-sanitari e compromettendo la qualità di vita dei residenti. Ciò impone ai servizi di diabetologia di attivare processi di formazione per team medico-infermieristico operanti in tali strutture.

# IL PPARS AGONISMO NELLA GESTIONE TERAPEUTICA DELLA NEFROPATIA DIABETICA: “NS. ESPERIENZA DI NEFROPROTEZIONE PRECOCE CON PIOGLITAZIONE IN PAZIENTI DIABETICI TIPO 2 CON IPERTENSIONE ARTERIOSA”

---

*\*Silvio Settembrini, \*Giovanni Paolo Piccolo, \*\*Raffaele Volpe, \*\*Vincenzo Novizio*

Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche (ASL Napoli 1 Centro- DSB 26)

\*\*Unità Operativa di Endocrinologia - Azienda Ospedaliera Cardarelli - Napoli

## **Background**

Le potenzialità di nefroprotezione con i PPARs agonisti, di tipo alfa, gamma, e del tutto recentemente del tipo delta, sono una acquisizione di grande interesse sotto il profilo della capacità di interferenza con l'evoluzione progressiva del danno renale in corso di nefropatia diabetica (1). Difatti i recettori nucleari PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) tipizzati a livello sia mesangiale, sia tubulare, che vasale, svolgono, quando attivati farmacologicamente, funzioni di tipo antiinfiammatorie, antiproliferative, antifibrotiche (2), di citoprotezione e di interferenza con i processi aterosclerotici collegati allo stress ossidativo. Esperienze di utilizzo, in fase iniziale, di glitazonici (Pioglitazone) nella Nefropatia Diabetica (ma anche in diabetici tipo 2 normoalbuminurici e/o borderline) (4-5) hanno dimostrato una efficace attività di riduzione della proteinuria, anche indipendentemente dal controllo glicemico e pressorio (6), inducendo una precoce inibizione dei processi infiammatori renali, con meccanismi sia di tipo emodinamico che strutturali; resta da chiarire se i glitazonici possono avere un'impatto favorevole su fasi più avanzate della Nefropatia Diabetica (3). Scopo del ns. studio era di valutare l'impatto del Pioglitazone sulla escrezione urinaria di albumina (UAE) in pazienti diabetici tipo 2, con ipertensione arteriosa e albuminuria borderline.

## **Materiali e metodi**

Lo studio coinvolge 18 soggetti (9 uomini e 9 donne) diabetici tipo 2, già in trattamento farmacologico con glimepiride 6 mg/die, in scarso controllo glicometabolico, con ipertensione arteriosa, non a target, di recente diagnosi (classe NYHA 1-2) trattati con antiipertensivi diversi da aceinibitori e sartani (Lercanidipina 10 mg/die o Manidipina 20 mg/die). In questi pazienti il Pioglitazone veniva aggiunto (alla dose di 30 mg/die) al preesistente regime terapeutico per la durata di 20 settimane; al baseline e alla fine del trattamento i pazienti effettuavano una raccolta di urine delle 24h per la determinazione della albuminuria ed un campione spot per la determinazione del rapporto albumina/creatinina (ACR); i soggetti studiati effettuavano quindi un monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; i pazienti, inoltre, si attenevano ad un regime calorico di 1600 kcal giornaliero (normoproteico) effettuando una regolare attività fisica quotidiana (40 minuti al dì di passeggiata: 20 min. al mattino e 20 min. al pomeriggio).

## **Risultati:**

Alla fine dello studio la escrezione urinaria di albumina era significativamente ridotta vs il baseline (24-h UAE:  $23.3 \pm 4.2$  v  $12.9 \pm 2.9$  mg/die :  $p < .05$ ) (ACR :  $20.8 \pm 3.7$  v  $13.9 \pm 2.7$  mg/g :  $p < .05$ ); tale risultato si accompagnava ad un modico miglioramento della pressione arteriosa (pas  $140 \pm 2.0$  v  $132.0 \pm 1.9$  :  $p < .01$ ) (pad  $78.8 \pm 1.6$  v  $72.5 \pm 1.7$ :  $p < .01$ ) e ad un recupero del compenso glicometabolico (HbA1c  $8.1 \% \pm 1.9 \%$  v  $6.9 \% \pm 1.2 \%$  :  $p < .05$ ). Non si registravano inoltre modifiche statisticamente significative del peso corporeo (kg  $73.6 \pm 8.1$  v  $73.9 \pm 7.9$ ) e dei parametri di funzione renale e di chimica clinica di routine. Non erano segnalati, infine, effetti collaterali attribuibili ai Tiazolidinedioni (tipo edemi periferici e/o scompenso cardiaco).

## **Conclusioni:**

In questo studio si è dimostrata una significativa riduzione della UAE dopo un trattamento di 20 settimane con Pioglitazone 30 mg/die in pazienti diabetici tipo 2, con albuminuria borderline, e con ipertensione arteriosa di recente insorgenza, in preesistente trattamento farmacologico. Tale risultato

## 10<sup>th</sup> AME National Meeting – 5<sup>th</sup> Joint Meeting with AACE

conferma i dati disponibili in letteratura, circa il valore aggiunto di una terapia con tiazolidinedioni, nella interferenza precoce sui meccanismi patogenetici della Nefropatia Diabetica allo stadio iniziale; nello studio il miglioramento della UAE si associava ad una riduzione della P.A. e della Emoglobina Glicata.

**THYROID**

## VASCULITE DA PROPILTURACILE?

---

*Dott.ssa E Fochesato Dott.ssa A Pissarelli Dott R Palazzolo\* Dott.E Libera*

UO Endocrinologia e Diabetologia Ospedale di Sondrio

\* UO Medicina Ospedale di Sondrio

DM uomo di 50 anni si presenta in PS dell'Ospedale di Sondrio per dispnea ingravescente e comparsa da dieci giorni di dolore toracico sx intenso, tosse produttiva con escreato sieroso e febbricola. Il paziente riferiva da circa due mesi e mezzo comparsa di artralgie trattate con terapia analgesica con diclofenac con relativo beneficio. Nel 2009 diagnosi di morbo di Basedow trattato prima con metimazolo poi in seguito a reazione cutanea sostituito con propiltiouracile. La terapia farmacologica assunta quindi al momento del ricovero era propicyl 50 ½ x3 inderal 40 ½ x3 diclofenac 1 cp al bisogno. Alla valutazione all'ingresso in reparto il paziente appariva normoteso apirettico e con normale saturazione in aria. All'Rx torace: diffuso ispessimento delle strutture interstiziali in particolare ai campi polmonari medi ed inferiori con addensamenti alveolari in sede basale bilateralmente. Agli esami ematochimici incremento di PCR con GB nella norma non altre alterazioni. Veniva impostata terapia antibiotica con levofloxacina e analgesica sostituendo FANS con ossicodone. Per il persistere della sintomatologia respiratoria veniva successivamente sottoposto a TAC torace che evidenziava opacità alveolo interstiziali ad ambo i polmoni e numerosi linfonodi del mediastino anteriore, in specie contigui all'arco aortico ed estesa colata linfonodale sottocarenale diametro circa 3 cm senza alterazioni di rilievo all'addome. I successivi accertamenti umorali mostravano C3 1.53 C4 0.35 anti nDNA neg ENA screening neg anti CCP neg anti mitocondrio negativi marker tumorali negativi TSH 1.121 Ft3 1.91 FT4 0.67 anti Tg <20 anti TPO 410 beta2 microglobulina 3174 TAS <25 ACE 108.7 c ANCA POSITIVI pANCA negativi

Per il peggioramento del quadro respiratorio il paziente veniva trasferito in rianimazione e sottoposto ad intubazione veniva modificata la terapia antibiotica con ampicillina sulbactam azitromicina bactrim voriconazolo gli ultimi due subito sospesi per negatività del BAL e procalcitonina normale. L'esame estemporaneo su biopsia eseguito confermava l'aspetto reattivo dei linfonodi. Nel sospetto di reazione avversa da propiltiouracile questo veniva sospeso ed iniziata terapia con corticosteroidi (solumedrol 40 mg ev x2). Dopo 48 ore dall'inizio della terapia steroidea il paziente è progressivamente migliorato fino all'estubazione 15 giorni dopo il paziente è stato sottoposto a tiroidectomia totale. Attualmente il paziente è in buone condizioni di salute in terapia con levotiroxina 75 + prednisone 37.5 mg omeprazolo 40 mg.

Il propiltiouracile è il farmaco che più comunemente può dare una positività degli ANCA. In letteratura sono presenti studi in cui il 27% dei pazienti in trattamento a lungo termine sviluppa un' ANCA positività di questi solo un piccola percentuale evolve in una vasculite conclamata. È noto che il propiltiouracile si accumula nei neutrofili e che si lega modificandolo all' antigene mieloperossidasi questa alterazione si pensa possa essere la causa della formazione di autoanticorpi in soggetti suscettibili. Gli ANCA solitamente persistono a basso titolo anche dopo la risoluzione della vasculite per cui è difficile distinguerne la vera eziologia.

## TRATTAMENTO ALCOLIZZAZIONE / LASERTERAPIA DI NODULO TIROIDEO TOSSICO-COLLIQUATO

---

**R. Esposito**

UO Diabetologia ed Endocrinologia - Azienda Ospedaliera di Cosenza

**Scopo:** Verificare l'efficacia del trattamento alcolizzazione/ laser di nodulo tiroideo tossico colliquato

**Metodi:** Alcolizzazione (PEI) : aspirazione del liquido nodulare ed introduzione di alcool al 95%  
Laserterapia (PLA): introduzione per cutanea ecoguidata di n° 2 fibre laser nel nodulo ed erogazione di calore, misurato in Joule

**Risultati:**

- riduzione del volume nodulare di circa l'80%
- normalizzazione degli ormoni tiroidei
- normalizzazione del quadro scintigrafico
- assenza di effetti collaterali

**Conclusioni:** Il trattamento combinato PEI/PLA si e' dimostrato altamente efficace nel ridurre il volume del nodulo tiroideo e nella normalizzazione della tireotossicosi e non ha avuto alcun effetto collaterale. Tale trattamento mininvasivo è stato effettuato in regime di Day Hospital

## POSSIBLE ROLE OF SPROUTY-2 IN FAMILIAL MEDULLARY THYROID CARCINOMA PATHOGENESIS

---

*Giovanni Pinna*<sup>1</sup>, *Laura Frogheri*<sup>2</sup>, *Luciana Guiso*<sup>2</sup>, *Giambattista Maestrale*<sup>2</sup>, *Stefania Casula*<sup>2</sup>, *Mario Pirastu*<sup>2</sup> and *Mariangela Ghiani*<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>) Endocrinologia, NCC di Decimomannu (CA); (<sup>2</sup>) Institute of Population Genetics, National Council of Research di Sassari; (<sup>3</sup>) U.O.S. Diabetologia di Quartu S. Elena (CA) - Italy

**Aim:** RET mutations are responsible for multiple endocrine neoplasia (MEN2A and MEN2B) and familial medullary thyroid carcinoma (FMTC). Sprouty family proteins (SPRY/SPRED) are inhibitors of signalling mediated by tyrosine-kinase receptors. As SPRY genes inhibit Ras-ERK-MAPK signalling and many aberrations in this pathway are most epitomized by cancer, we have hypothesized a possible role of this protein family in MEN2 and FMTC pathogenesis.

**Methods:** SPRY-1, SPRY-2, SPRED-1 genes have been screened in 22 Sardinian sporadic and FMTC patients and their relatives, tested for RET mutations. Oligonucleotide primers were designed on the base of published genomic sequences. PCR products were submitted to direct sequencing by Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit V1.1.

**Results:** No nucleotide change was detected in SPRED-1 and SPRY-1 genes. We found Sprouty-2 gene germline missense mutation D20A (GAC->GCC) in a 28 ys-old girl. She was affected by Hashimoto's Thyroiditis, without thyroid nodes, and did not show any alteration in calcitonin secretion. Her 55 ys-old mother, which underwent to total thyroidectomy for MTC 20 ys before, showed two uncommon germline variants (G691S in exon 11 and S904S in exon 15) and a rare polymorphism (R982C in exon 18) on the RET gene. These mutations, which have been related to higher MTC incidence, were also detected in the daughter. D20A mutation is predicted to be "possibly damaging" by PolyPhen.

**Conclusion:** This is the first report that relates Sprouty and MTC. D20A mutation in Sprouty-2 gene could explain the lack of FMTC phenotype in the mentioned daughter although the presence of promoting effect of RET polymorphisms. We postulate that Sprouty-2 gain of function mutation could be an important inhibitor of the RET signalling and could condition MEN2 and FMTC phenotype expression. Further investigation is necessary to elucidate the precise role of SPRY in physiological and pathological contexts.

## A SIMPLE US SCORE FOR THE IDENTIFICATION OF CANDIDATES TO FNA OF THYROID NODULES

---

*Luisa Petrone\**, *Edoardo Mannucci\*\**, *Maria Laura De Feo\**, *Gabriele Parenti\**, *Roberto Panconesi\*\*\**, *Vania Vezzosi\*\*\*\**, *Simonetta Bianchi\*\*\*\**, *Valentina Boddi\**, *Lisa Di Medio\**, *Cinzia Pupilli\**, *Gianni Forti\**

\*Endocrinology Unit, \*\* Diabetes Agency, \*\*\* Department of General Surgery, \*\*\*\*Department of Human Pathology and Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence.

**Aim:** Cytological examination of fine needle aspirates (FNA) is the standard procedure for discriminating potentially malignant thyroid nodules to be referred to surgery. In a fraction of cases ultrasound (US) examination could provide information theoretically sufficient to avoid FNA, when US features suggesting malignancies are lacking. The aim of this study was to construct a simple US score predicting malignant nodules so as to reduce the number of unnecessary FNA.

**Methods:** In a series of 1632 consecutive patients undergoing US-guided FNA (1812 nodules), echostructure, echogenicity, margins, halo, microcalcification and vascularization were assessed and correlations with cytologic and histologic features were obtained.

**Results:** At multivariate analysis, the following parameters showed a strong predictive value for positive cytology (Thy 4 and Thy 5, suspicious and diagnostic for malignancy, respectively, according to the Thyroid British Association): solid echostructure, irregular margins and hypoechogenicity (Adjusted Odd Ratio 4.65 [1.43-15.14], 3.12 [1.72-5.64], 2.26 [1.28-3.96], respectively). A ten point Thyroid Risk Ultrasound Score (TRUS) was constructed on the basis of the adjusted ORs. A TRUS  $\geq 5$  identified malignant nodules with sensitivity and specificity of 74% and 64%, respectively. Among the patients with follicular lesions (Thy 3) and final diagnosis of carcinoma, about 70% had a TRUS  $\geq 5.0$ .

**Conclusions:** The sensitivity of TRUS, although higher than that of other scores, could still be insufficient for the identification of patients who could avoid FNA in routine clinical practice, whereas its predictive value for Thy 3 lesions deserves further investigations.

## L'USO DELLA PLASMAFERESI NELLA TIREOTOSSICOSI DA AMIODARONE.

---

***D. Tuccinardi\**; *G. Reda\*\**; *L.Mallardo\*\**; *M. Migliaccio^*; *A. Fierro^^*; *S. Corbi^^***

\*Cattedra di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università "Campus Bio Medico" Roma.

\*\*U.O.S.D. Endocrinologia, ^U.O.C. Medicina trasfusionale, ^^U.O.C. Medicina penitenziaria, Ospedale "S.Pertini" Roma.

L'amiodarone, farmaco largamente utilizzato in cardiologia per la sua azione antiaritmica, è un derivato benzofuranico che contiene due atomi di iodio. Ogni compressa di amiodarone fornisce 7,5 mg di iodio. La massiccia assunzione di tale ione può provocare alterazioni della funzionalità tiroidea causando ipotiroidismo o ipertiroidismo. La tireotossicosi da amiodarone può verificarsi sia durante che dopo la sospensione del trattamento, avendo tale farmaco una emivita di circa 100 giorni. La tireotossicosi si divide in tipo I, con iperfunzione ghiandolare, tipo II da citolisi e tipo misto nella quale le due forme coesistono. Il trattamento del tipo I si avvale della somministrazione di metimazolo e nei casi resistenti dell'aggiunta di perclorato di potassio, mentre nel tipo II si utilizza la terapia cortisonica. Nelle forme miste, la terapia è combinata. Per le forme di tireotossicosi più gravi e resistenti a tutte le terapie mediche, sono descritti in letteratura rari casi trattati con plasmaferesi. La plasmaferesi è una tecnica di prelievo ematico con la quale è possibile rimuovere l'intero volume plasmatico del paziente che viene sostituito con plasma fresco congelato.

### **Case Report:**

G.G. maschio 70 anni e E.T. maschio 60 anni, ricoverati per tireotossicosi da amiodarone. Nonostante la sospensione dell'amiodarone e l'inizio di una terapia combinata, protratta nel secondo paziente per tre mesi, progressivo incremento delle frazioni libere e peggioramento delle condizioni generali, sfociate in crisi tireotossica nel primo paziente ed in scompenso cardiaco con fibrillo-flutter ad alta frequenza ventricolare nel secondo. La necessità di normalizzare al più presto la funzione tiroidea ci ha indotto a trattare entrambi con plasmaferesi. Il primo paziente ha ottenuto la normalizzazione degli ormoni periferici dopo una sola seduta, il secondo ha necessitato di due trattamenti per conseguire una netta riduzione dei valori ormonali. Il mantenimento della terapia con metimazolo, protratta nel tempo ed a dosi decrescenti, ha permesso di ottenere l'eutiroidismo.

### **Conclusioni.**

La terapia con plasmaferesi, che permette la rimozione degli ormoni tiroidei, dello iodio, dell'amiodarone e del suo metabolita (MDEA), ha consentito un netto e rapido miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti. D'altro canto visto il suo effetto transitorio, i costi elevati e i potenziali effetti collaterali, viene considerata una procedura d'urgenza da utilizzare in casi selezionati.

# ROLE OF THYROID ELASTOGRAPHY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT THYROID NODULES

---

*F. Ragazzoni, M. Deandrea, A. Mormile, M.J. Ramunni, M. Motta\*, B. Torchio\*, G. Magliona, F. Garino, E. Gamarra, R. Garberoglio§, P. Limone*

A.O. Ordine Mauriziano di Torino - S.C. di Endocrinologia, \*S.C. di Anatomia Patologica; §Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS, Torino

## **Aim of the study**

Real-time elastography is a newly developed dynamic ultrasound technique that provides information on tissue stiffness by measuring the degree of distortion under the application of an external force. Role of the present study is to evaluate the role of elastography in discriminating benign and malignant thyroid lesions.

## **Subjects and methods**

We evaluated 115 patients selected for thyroid surgery (92 F, 23M; mean age  $54 \pm 13.37$  yrs, range 20-86). A total of 132 nodules were studied, using conventional ultrasound and elastography. Only nodules clearly distinguishable from surrounding parenchima were considered, while cystic nodules and nodules with calcific shell were excluded. Elastography score was divided in 4 categories on the basis of tissue stiffness (score 1 totally elastic nodule, score 2 mainly elastic, score 3 mainly rigid, score 4 totally rigid). The study was conducted by two independent operators blinded to the indication to surgery; all elastograms were recorded and re-examined by a third supervisor.

## **Results**

Mean volume of the nodules studied was  $11.08 \pm 16.7$  ml (mean  $\pm$  SD). On histology, 92 nodules were benign and 40 malignant. On conventional US spot microcalcifications showed the highest diagnostic accuracy (83.1%), followed by absence of halo sign (79.2%) and margin irregularity (77%). On elastography, 77 out of 90 benign nodules were classified as score 1 or 2 and 34 out of 40 malignant nodules as score 3 or 4. All score 1 nodules were benign on histology. Sensibility e specificity of elastography were 85% and 83.3%, PPV 66.9%, diagnostic accuracy 83.8%. On logistic regression elastography was the best independent predictor of malignancy (p 0.0002, OR 29.09). The rate of concordance between operators and supervisor was good (K test: 0.64, p <0.0001).

## **Conclusions**

US elastography is a new dynamic technique which is proving extremely useful in the evaluation of thyroid nodules, due to its accuracy in discriminating between benign and malignant solid nodules. Simple to use, giving information rapidly, US elastography seems to have all the necessary requisites to become an important complement of conventional US examination in the near future, implementing its pivotal role in the evaluation of thyroid nodules.

## “LA TIROIDE SCENDE IN PIAZZA”: MANIFESTAZIONE DI SENSIBILIZZAZIONE SULLA TIROIDE NELLA POPOLAZIONE DI VERONA E PROVINCIA. UTILIZZO DI UN DATABASE.

---

*F. Zambotti, A. Ferrari, R. Castello\*, C. Cocco, B. Caruso, L. Furlani\*\*, MG Zenti, F. Tosi, A. Cremon, L. Lippa, A. Massocco, N. Melloni, D. Nicolis, M. Nundini, S. Ugolini, MS Graziani*

Laboratorio Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, OCM, AOUI Verona

\*U.O. Medicina Generale/Endocrinologia, OCM, AOUI Verona

\*\*Servizio di Endocrinologia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar

\*\*\* U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AUOI Verona

**Introduzione.** Tra il 2008 e il 2010 l'Associazione Medici Endocrinologi, l'Azienda Ospedaliera di Verona e l'Ospedale di Negrar hanno organizzato 4 manifestazioni denominate “La tiroide scende in piazza” per sensibilizzare la popolazione di Verona e provincia sulle patologie tiroidee. Il laboratorio è stato coinvolto nella gestione informatica dei dati anagrafici, anamnestici e diagnostici e nell'esecuzione dei test di funzionalità tiroidea.

**Scopo del lavoro.** Utilizzare i risultati ottenuti per produrre algoritmi diagnostici applicabili alla popolazione generale, attraverso una gestione informatizzata e rigorosa dei dati.

**Materiali e Metodi.** Ai partecipanti alle manifestazioni venivano effettuati: accettazione anagrafica, anamnesi e visita endocrinologica, prelievo ematico ed ecografia del collo. Tutti cittadini esaminati non dovevano avere precedenti patologie tiroidee. Il laboratorio ha eseguito TSH reflex, fT4 ed Ab TPO, utilizzando il sistema Advia Centaur XP (Siemens). Per il TSH è stato utilizzato l'IR 0,15-3,00 mU/L, introdotto recentemente nel nostro laboratorio.

Tutti i dati sono stati inseriti in un database di MS Access®, allestito dal personale del laboratorio.

**Risultati.** Sono stati valutati complessivamente 2916 cittadini, dei quali il 31% maschi e il 69% femmine. L'età mediana era di 51 anni. L'8,5% dei cittadini è risultato avere un'alterata funzionalità tiroidea, mentre l'8,4% dei pazienti eutiroidei aveva positività agli Ab TPO. In 1293 cittadini (44,3%) è stata rilevata la presenza di almeno un nodulo al riscontro ecografico ed è stata indicata l'esecuzione di agoaspirato a 775 di questi (26,6%), agli altri 480 è stato consigliato un follow-up ecografico.

**Conclusioni.** Il database ha consentito di confrontare i dati raccolti, permettendo una valutazione complessiva dello stato di salute della tiroide dei partecipanti e di aggiornare l'algoritmo diagnostico del TSH reflex.

Dall'analisi dei risultati è possibile ricavare le seguenti valutazioni:

- il TSH reflex è sufficiente per valutare la funzionalità tiroidea come test iniziale nella popolazione generale;
- AbTPO sono presenti nel 10% dei soggetti eutiroidei a suggerire un patologia autoimmune non “ancora” clinicamente espressa;
- La patologia tiroidea è presente in almeno il 35% della popolazione.

## MANIFESTAZIONE “LA TIROIDE SCENDE IN PIAZZA”: RICADUTE SULL’ALGORITMO DEL TSH RIFLESSO.

---

**Cocco C, Ferrari A, Caruso B, Castello R, Furlani L, Zenti MG, Tosi F, Cremon A, Lippa L, Massocco A, Melloni N, Nicolis D, Ugolini S, Graziani MS,**

<sup>1</sup>Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, AOUI, Verona

<sup>2</sup>U.O. di Medicina Generale/Endocrinologia, OCM, Verona

<sup>3</sup>Servizio di Endocrinologia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar

<sup>4</sup>U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOUI Verona

**Introduzione.** Le soglie decisionali del TSH riflesso (TSHr) oltre le quali è prevista l’esecuzione delle frazioni libere degli ormoni tiroidei (fT4 e fT3) e degli anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) possono venire aggiornate in relazione a fattori demografici e clinici che potrebbero influenzare la concentrazione del TSH.

**Scopo del lavoro.** Ricavare soglie decisionali ottimali per il TSHr attraverso la definizione dell’intervallo di riferimento (IR) del TSH in un gruppo selezionato di cittadini che ha partecipato alla manifestazione “La Tiroide scende in piazza” e la relativa verifica in pazienti afferenti al Laboratorio.

**Materiali e metodi.** Per l’IR del TSH sono stati selezionati 646 individui della popolazione veronese nei quali è stata esclusa qualsiasi problematica tiroidea sulla base di: familiarità, visita, funzionalità tiroidea, ecografia e terapia. Per la verifica dell’algoritmo del TSHr sono stati considerati 3874 pazienti afferenti al Laboratorio: n=2834 con TSH 4,3-10 mU/L, n=654 con TSH >10 mU/L, n=386 con TSH 0,15-0,35 mU/L. TSH, fT4 ed AbTPO sono stati determinati con Advia® CentaurXP (Siemens). Per il calcolo dei percentili (2,5 e 97,5) e degli intervalli di confidenza (IC) al 99% è stato utilizzato il programma Stata® (STATA Corp LP – USA).

**Risultati.** L’IR per il TSH è risultato fra 0,45 mU/L (IC 0,42-0,52 mU/L) e 3,02 mU/L (IC 2,70-3,29 mU/L). La soglia decisionale oltre la quale vengono determinati gli AbTPO è stata fissata a 3 mU/L (in precedenza 3,7 mU/L).

La distribuzione dei valori di fT4 per valori di TSH 4,3-10 mU/L è risultata fra 9 pmol/L (IC 9-9 pmol/L) e 20 pmol/L (IC 20-21 pmol/L) e quindi comparabile con l’I.R. (10-23 pmol/L), mentre per valori di TSH >10 mU/L i valori di fT4 sono risultati invece compresi fra 3,4 pmol/L (IC 3-4 pmol/L) e 19 pmol/L (IC 17-19,5 pmol/L). La determinazione contemporanea di fT4 e AbTPO può essere attivata quando il TSH>10 mU/L (in precedenza 4,3 mU/L). Con TSH 0,15-0,35 mU/L i valori di fT4 sono risultati sempre entro l’I.R. Il valore di 0,15 mU/L può rappresentare la soglia decisionale inferiore (in precedenza 0,35 mU/L)

**Conclusioni.** L’utilizzo del TSHr sulla popolazione sana del territorio veronese ha posto le basi per un aggiornamento del suo algoritmo diagnostico con conseguente miglioramento dell’appropriatezza nella richiesta degli esami di laboratorio.

## LA CHIRURGIA RADIOGUIDATA NELLE RECIDIVE DEL CARCINOMA TIROIDEO NON CAPTANTI IL RADIOIODIO

---

*Morano C °, Cilurso F °, Misischi I, Bizzarri G\*, Bianchini A\*, Todino V\*, Rinaldi R, Chianelli M, Guglielmi R and Papini E.*

Departmenti di Endocrinologia, \*Diagnostica per Immagini, and °Chirurgia – Ospedale Regina Apostolorum, Albano, Roma

**Introduzione:** Le recidive cervicali non iodocaptanti dei carcinomi scarsamente differenziati e midollare della tiroide impongono la resezione chirurgica. L'intervento chirurgico è spesso complesso e a rischio di complicanze a causa degli esiti del precedente trattamento. Scopo del nostro studio è stato valutare la fattibilità e l'efficacia di una procedura radioguidata per la localizzazione chirurgica delle recidive di neoplasie tiroidee non captanti il radioiodio.

**Metodi.** Quattordici pazienti con recidive cervicali o metastasi linfonodali di neoplasia della tiroide (4 carcinomi midollari, 5 scarsamente differenziati, 5 papillari) sono stati assegnati alla chirurgia tradizionale (gruppo 1: 7 pazienti, 2 donne e 5 uomini, età  $62 \pm 11$ ) o alla procedura radioguidata (gruppo 2: 7 pazienti, 1 uomo e 6 donne, età media  $59 \pm 12$ ). Tutti i pazienti erano stati sottoposti a tiroidectomia totale e linfadenectomia e presentavano una recidiva cervicale citologicamente confermata.

**Trattamento chirurgico:**

**Gruppo 1:** approccio tradizionale anteriore, la chirurgia si riteneva conclusa sulla base dei risultati dell'esame estemporaneo e della ecografia intraoperatoria;

**Gruppo 2:** un'ora prima dell'intervento, un ago spinale 21G veniva inserito sotto guida ecografica nella lesione cervicale (Fig. 1-3). Nelle metastasi veniva iniettato 0,1 ml di un nano-colloide marcato con <sup>99m</sup>Tc (10 MBq) (Fig. 4-5). La resezione del tumore veniva considerata completa quando la rilevazione della gamma sonda intraoperatoria mostrava la scomparsa della radioattività del collo (Fig. 6).

I cambiamenti nell'approccio chirurgico, la durata dell'intervento e la completezza della resezione sono stati valutati nei due gruppi.

**Risultati.** La durata dell'intervento è stata significativamente inferiore nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 ( $85 \pm 19$  vs  $140 \pm 38$  minuti,  $p = 0,001$ ). La completezza della resezione è stata confermata dall'ecografia e dall'esame istologico in tutti i casi del gruppo 2. Nel gruppo 2 l'approccio chirurgico iniziale veniva modificato in quattro casi (57%) sulla base della radioattività nel collo. In un caso del gruppo 1 (14%), la chirurgia non ha avuto successo.

**Conclusioni.** La chirurgia radioguidata delle recidive locali di neoplasia della tiroide è una procedura rapida e sicura. Il tempo di reintervento delle recidive cervicali è risultato significativamente ridotto rispetto all'approccio chirurgico tradizionale. La completezza della resezione è confermata dalla scomparsa della radioattività cervicale.

## THYROID MICROCARCINOMA

---

***Raffa Maurizio, Quattrocchi Federico e Sturaro Roberto***

Centro Endocrino-Metabolico ASL1 IMPERIESE

**Aim:** in the last fifteen years a 2.4 fold increase of incidence of thyroid carcinoma has occurred (Surveillance Epidemiology and End Results data base – USA) in western world, probably because of a rise of incidence of thyroid microcarcinoma (equal or less 1 cm. of diameter). Increased detection of thyroid nodules beyond 1 cm by recently developed sensitive imaging modalities (ultrasonography) may be at least partly responsible of this increase. Prognosis is usually good, but there is still debate on the optimal management for these patients to include: extent of surgery required, the usefulness of ablation with radioactive iodine, as well as the optimal level for TSH suppression.

**Methods:** Retrospective study of microcarcinoma patients observed through 2000-2010 years pointing out presentation, management and follow up in our clinic.

**Results:** From 2000 to 2010 144 thyroid cancer were seen: annual incidence in our area is 1.2/10000. 42 are microcarcinoma 9 Males; 33 Females; Median age 56.1 years (range 18-75).

Distribution for year of diagnosis: 2000 : 2 patients; 2001: 2 patients; 2003: 4 patients; 2003: 4 patients; 2004: 3 patients; 2005 2 patients; 2006 8 patients; 2007 6 patients; 2008 8 patients; 2009: 4 patients; 2010 3 patients.

26 has been diagnosed preoperatively by fine needle aspiration biopsy (FNAB) or serum calcitonin basal and after pentagastrin; 16 has been diagnosed after thyroidectomy performed for other diseases: multinodulare goiter (7); graves/hashimoto (5); “follicular” cytology (3); plummer adenoma(1). Hystology has revealed papillary carcinoma (37) follicular or mixed follicular/papillary carcinoma(4) medullary carcinoma (2) ; ectopic thymoma(1).

pTNM: pT1-2N0: 36; pT3N0:3; pT1-2N+: 2; pT4N+:1

22 patients were treated with 131 iodine: three of them received a second or a third dose.

FOLLOW-UP: (mean duration 4.7 years (0-6-10):

remission: Tiroglobulin after Thyrogen < 1 (18); Tiroglobulin 1-5 ng/ml (2); Thyroglobulin non performed (2). Nodal metastasis in 3 patients. The 20 patients not treated with radioiodine are disease free (ultrasonography, clinical examination and serum calcitonin).

**Conclusions:** Our data show increased incidence of thyroid microcarcinoma in last years, probably because FNAB performed on thyroid nodules beyond 1 cm diameter if echografic suspicious criteria exist. Prognosis is usually good with lobectomy o total thyroidectomy, but multifocality , capsular invasion and nodal metastasis are sometimes seen and related to recurrence.: in these circumstances total thyroidectomy and central +/- laterocervical adenectomy followed by radioiodine are recommended.

# RUOLO DELL'ELASTOSONOGRRAFIA NEI NODULI TIROIDEI CON CITOLOGIA INDETERMINATA

---

*Carzaniga C*<sup>1</sup>, *Andrioli M*<sup>1</sup>, *Moro M*<sup>1</sup>, *Cavagnini F*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Università degli Studi di Milano, Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano

## Introduzione

La patologia nodulare tiroidea è di comune riscontro nella popolazione generale. L'agoaspirato (FNAC), data la sua elevata sensibilità e specificità, è considerato l'esame strumentale migliore nella diagnosi del carcinoma tiroideo. Tuttavia, nel 10-20% dei casi, il FNAC è indeterminato (TIR3) e non consente una diagnosi differenziale certa, rendendo necessaria la conferma istologica. L'elastosonografia (US-E) è una metodica ecografica applicata allo studio dell'elasticità tissutale recentemente proposta come utile strumento nella diagnosi del carcinoma tiroideo. Obiettivo di questo studio prospettico è valutare il ruolo dell'US-E nella valutazione pre-chirurgica dei noduli tiroidei con citologia indeterminata.

## Metodi

Ventitre noduli in 23 pazienti (età media 50.7 anni, range 19-73 anni, 19 donne/4 uomini) con diagnosi citologica indeterminata (TIR3), sono stati studiati con l'ecografia tradizionale e l'US-E. I noduli sono stati classificati, secondo un punteggio elastosonografico (ES) in quattro classi di durezza: ES 1 e 2 per i noduli più elastici, ES 3 per quelli parzialmente elastici e ES 4 per quelli duri.

## Risultati

Dei 23 noduli, 3 (13.0 %) mostravano un ES 1, 12 (52.3%) un ES 2, 3 (13.0%) un ES 3 e 5 (21.7%) un ES 4 con una prevalenza dei noduli elastici (78.3%) sui noduli duri (21.7%). L'istologia ottenuta in 10/23 (43.5%) noduli ha evidenziato: 7/10 (70.0%) adenomi follicolari; 1/10 (10.0%) nodulo iperplastico; 2/10 (20%) varianti follicolari di carcinomi papilliferi. Tutti i noduli elastici o parzialmente tali (ES 1-2-3) sono risultati negativi per malignità (valore predittivo negativo 100%) mentre tutti i carcinomi presentavano elevata durezza (ES 4) all'US-E. Tuttavia, due fra i noduli ES 4 (40%) sono risultati essere benigni all'analisi istologica.

## Conclusioni

Questo studio ha confermato una prevalenza del carcinoma tiroideo nell'ambito dei noduli TIR3 sovrapponibile a quella riportata in letteratura (20%).

I noduli con elevata elasticità, ovvero la maggioranza delle lesioni TIR3, hanno una bassa probabilità di essere maligni. Il carcinoma tiroideo, invece, presenta sempre un'elevata durezza elastosonografica (sensibilità 100%). Tuttavia, il valore predittivo positivo di questa tecnica non è elevato (VPP 50%) in quanto non tutti i noduli duri sono necessariamente dei tumori.

In conclusione l'US-E può essere considerata un utile strumento nella selezione chirurgica dei noduli TIR3.

## INCIDENCE AND PREVALENCE OF HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS AFFECTED BY CHRONIC HEART FAILURE (CHF): ROLE OF AMIODARONE AND IMPACT ON CHF PROGRESSION.

---

*Triggiani V<sup>1</sup>, Iacoviello M<sup>2</sup>, Giagulli VA<sup>1</sup>, Monzani F<sup>3</sup>, Puzzovivo A<sup>2</sup>, Guida P<sup>2</sup>, Forleo C<sup>2</sup>, Ciccone MM<sup>2</sup>, Catanzaro R<sup>2</sup>, Tafaro E<sup>1</sup>, Guastamacchia E<sup>1</sup>, Favale S<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Endocrinology and Metabolic Diseases and <sup>2</sup>Cardiology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University of Pisa.

**Introduction.** Hypothyroidism can lead to significant hemodynamic alterations favouring the onset of CHF as well as its progression. Furthermore, amiodarone, an iodine-containing antiarrhythmic drug frequently used in CHF patients, is often the cause of primary hypothyroidism.

**Aim of the study.** To define the prevalence and incidence of hypothyroidism as well as its impact on CHF progression in a group of CHF outpatients with particular reference to the role of amiodarone therapy.

**Methods** 422 consecutive outpatients with CHF were evaluated. All of them were in stable clinical conditions from at least 30 days and in conventional medical and electrical therapy from at least 3 months. At the enrolment all patients underwent medical visit, 12-lead ECG, mono- and two-dimensional echocardiographic evaluation and sodium, haemoglobin, creatinine, NT-proBNP, fT3, fT4, TSH, Tg-Ab, TPO-Ab, GFR<sub>CG</sub> determinations. Thyroid status was checked at least every 4 months (every 6 weeks in patients already treated with levothyroxine). The progression of heart failure was evaluated and it was defined as death, urgent heart transplantation, or hospitalisation due to worsening heart failure. Considering the occurrence of hypothyroidism as end-point, the probability of its occurrence was evaluated on the basis of Kaplan-Meier analyses according to presence or absence of amiodarone therapy at the enrolment. The analysis of heart failure progression occurrence was based on Kaplan-Meier curves according to the presence of euthyroid status at the enrolment and during follow-up, the previous diagnosis of hypothyroidism, the new diagnosis of hypothyroidism at the enrolment and the occurrence of hypothyroidism during follow-up. In the case of patients experiencing multiple events, the analysis was restricted to the first event. An individual patient was censored when she/he underwent cardiac transplantation or died of causes other than heart failure.

**Results.** Among the 422 enrolled patients (326 males, aged 65±12 years), 51 (12%) had a previous diagnosis of hypothyroidism while 21 (5%) were newly diagnosed at the enrolment. Then, the overall prevalence of hypothyroidism at the first evaluation was 17% and, as expected, it was significantly higher in females than males (33% vs 13%; p<0.001). During follow-up (median 28 months) hypothyroidism occurred in further 19 patients (incidence rate: 26/1000/year) and it was mainly attributable to amiodarone therapy (fig.1). Considering all together the hypothyroid patients, either those affected by thyroid failure at the enrolment than those developing hypothyroidism during the follow-up, levothyroxine therapy was continued or started in 69% of them; however, normal serum TSH values were obtained only in 76% of treated cases (mean levothyroxine dose: 69±44 mcg/day). In any case, in the group of patients affected by hypothyroidism a significantly greater occurrence of heart failure progression was observed (fig.2 A/B).

**Conclusions.** Given the high prevalence and incidence of hypothyroidism, especially the subclinical form, in patients affected by CHF receiving amiodarone therapy as well as the unfavourable impact of hypothyroidism on the progression and prognosis of CHF, we recommend regular testing of thyroid function in CHF patients, in particular in those submitted to amiodarone therapy, in order to early diagnose a condition of hypothyroidism and titrate substitutive treatment.

## COMBINED TREATMENT BY PLA AND <sup>131</sup>I IN LARGE TOXIC NODULES

---

*M Chianelli, V Todino, G Bizzarri, A Bianchini, F Graziano, I Misischi, R Rinaldi, L Petrucci, R Guglielmi, CM Pacella, E Papini.*

Regina Apostolorum Hospital, Albano, Rome.

### AIM

To assess the efficacy of combined PLA and <sup>131</sup>I radionuclide treatment of large thyroid toxic nodules with respect to rapidity of control of local symptoms and of hyperthyroidism and reduction of <sup>131</sup>I activity to be administered.

### METHODS

Fifteen patients with large autonomous nodules were treated with one or two sessions of PLA, according to nodule size, and <sup>131</sup>I (group A). As control, seventeen patients with the same characteristics were treated by <sup>131</sup>I only (group B). Patients were monitored for thyroid function, TPOab and Tgab, US and local symptoms at baseline and 1, 3, 6 and 12 months after initial treatment. Local symptoms were evaluated using a visual analog arbitrary scale from 1 to 5. After local anesthesia with xylocaine 2%, two 75mm, 21-gauge spinal needles were inserted into the thyroid nodules under US guidance. Laser energy was delivered with an output power of 3W (1800 J per fiber per treatment). Individual amount of radioiodine was calculated to deliver 200 Gy to the hyperfunctioning nodule.

### RESULTS

No major complications occurred and patient discomfort was minimal. In three patients PLA was followed by euthyroidism after 1 month and RAI was not necessary. In group B nodule volume reduction at one year was 46.9±5.3 % and was slower and smaller at all time points compared to group A (GroupA vs group B p<0.001).

In patients of group A a reduction in radioiodine administered activity (-21.1% ± 8.1 %) was obtained after PLA. All patient were amenable to out-patient radionuclide treatment with activities lower than 600 MBq (average: 480.1±119.6 MBq). In group A normalisation of TSH was observed in 9/15 patients (60%) already 1 month after PLA. No relapse of hyperthyroidism was observed in the two groups. No increase of TPOab was registered in both groups. Two months after initial treatment, local symptom score demonstrated a more rapid reduction in group A.

### CONCLUSIONS

In our small series of patients combined PLA/<sup>131</sup>I treatment induced faster improvement of local symptoms compared to control group. This technique allowed the reduction of administered activity of <sup>131</sup>I, increased the possibility of treatment on an outpatient basis, avoided the costs of hospitalization and improved compliance to treatment in patients at refusal of surgery.

## CONTRAST-ENHANCED 3-D ULTRASOUND CAN CHARACTERIZE VASCULAR TREE OF THYROID NODULES HELPING TO DIFFERENTIATE MALIGNANT FROM BENIGN ONES

---

*Ragazzoni F, Deandrea M, Mormile A, Magliona G, Garino F, Garberoglio R<sup>§</sup>, A. Mantovani\*, Molinari F\*, Limone P.P.*

A.O. Ordine Mauriziano di Torino – S.C. Endocrinologia, <sup>§</sup>Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS, \*Politecnico di Torino

**BACKGROUND and AIM.** High-resolution ultrasonography has potentialities in differential diagnosis between malignant and benign thyroid nodules, but interpretative pitfalls remain and accuracy is still poor. Clinical and experimental evidences show that the intranodular vascularization of malignant lesions differs from that of benign ones, being characterized by a more dense vascular structure, higher number of branching nodes and higher tortuosity. However, Color and Power Doppler has limited resolution in detecting these subtle intranodular vascular abnormalities. We recently developed an integrated system for the reconstruction and characterization of the intranodular vascularization of single thyroid lesions by using 3-D contrast-enhanced ultrasound imaging. We therefore performed a preliminary study to evaluate the possible role of this technique in the differential diagnosis of thyroid nodules.

**METHODS.** Twenty nodules (all patients underwent surgery afterwards, and ten nodules resulted malignant on histology) were analyzed by 3-D contrast-enhanced ultrasound imaging, by using a linear probe (7-11 MHz) and after administration of 2.5 ml of SonoVue<sup>®</sup> (Bracco Imaging, Milano, Italy). We developed an original and innovative image processing technique, which couples skeletonization and vascularization descriptors. The 3-D volumes were first preprocessed and skeletonized. Seven vascular parameters were computed on the skeletons: number of vascular trees (**NT**); vascular density (**VD**); number of branching nodes (or branching points) (**NB**); mean vessel radius (**MR**); 2-D (**DM**) and 3-D (**SOAM**) tortuosity; and inflection count metric (**ICM**).

**RESULTS.** The malignant nodules showed a significant increase in vascularization than benign ones. In particular, neoplastic nodules showed higher values of **NT** ( $76.0 \pm 38.8$  vs.  $33.2 \pm 27.4$ , mean $\pm$ DS), **VD** ( $0.03 \pm 0.01$  vs  $0.01 \pm 0.01$ ,  $p < 0.05$ ), **NB** ( $1385.0 \pm 797.7$  vs.  $659.0 \pm 982.8$ ,  $p < 0.05$ ), **SOAM** ( $25.9 \pm 13.4$  vs.  $10.8 \pm 7.3$ ,  $p < 0.05$ ). The average radius of the vessels was not statistically different between malignant and benign lesions.

**CONCLUSIONS.** This is the first report of a contrast-enhanced 3-D ultrasound technique providing a quantitative measure of the intranodular vascularization of thyroid nodules. Our data confirm that malignant lesions have a more reach vascularization than benign ones, formed of vessels with higher 3-D tortuosity and higher number of branches. These preliminary findings suggest that this procedure could effectively help to differentiate the malignant thyroid nodules from benign ones.

## L'INCIDENTALOMA DELLA TIROIDE. UNA NUOVA ENDOCRINOLOGIA.

---

***Bernardo Olivares Bermúdez\**, *Verter Barbieri\*\**, *Roberto Valcavi\*\*\**.**

\* Endocrinologo, \*\* Direttore della SC di ORL, \*\*\*Direttore della SC di Endocrinologia e Coordinatore del Centro della Tiroide. Arcispedale Santa Maria Nuova. Reggio Emilia

### **Introduzione**

Recentemente ci siamo detentati a pensare per una altra occasione nella diversità dell'ancora nuovo capitolo degli incidentalomi della tiroide, motivati tra l'altro per i risultati ottenuti durante una Giornata di Valutazione della Morfofunzionalità Tiroidea nella Popolazione Generale ove in 100 persone il 35% aveva al meno un nodulo della tiroide. Con il presente lavoro cerchiamo di stimolare l'approfondimento scientifico rispetto alla sfida crescente che ci esigono gli incidentalomi della tiroide.

### **Metodi.**

Sono stati revisionati tutti i lavori presenti in PubMed ed altre pubblicazioni di interesse per analizzare alcuni aspetti del decorso storico delle ricerche relative agli incidentalomi della tiroide. Inoltre sono stati valutati: (A) Le diverse tipologie di riscontro presso uno dei nostri ambulatori durante 2 mesi. (B) Aspetti epidemiologici ed anatomopatologici degli incidentalomi nel nostro centro.

### **Risultati**

Dei 52 lavori presenti in PubMed solo 4 affrontano il problema degli incidentalomi in una ampia popolazione.

Presso uno dei nostri ambulatori in 197/450 (43.77%) il riscontro ecografico dei noduli è stato in seguito principalmente all'ecodoppler ai TSA, 56 casi (28.42%), seguita in ordine di frequenza di: per sintomi cervicali diversi, stanchezza ed incremento ponderale 42 (21.31%), per risultati anormali degli esami bioumorali relativi alla tiroide e/o al metabolismo osseo 35 (17.76%), per precedenti familiari di tireopatie 18 (9.13%), durante visita senologica o della medicina sportiva 17 (8.62%), per dubbi e curiosità 15 (7.61%), per TAC del collo e del torace 7 (3.55%), per aumento di volume della regione anteriore del collo 4 (2.03) e per autoriscontro di una linfadenomegalia 3 (1.52).

Dal 1995 – 2010 nel nostro centro sono stati operati 1347 pazienti con carcinomi tiroidei, dei quali 477 T (35.4%) hanno avuto un primo riscontro incidentale nel corso di ecodoppler ai tronchi sovra aortici o durante la visita senologica.

### **Conclusioni**

Nonostante i diversi studi che hanno affrontato il tema degli incidentalomi tiroidei al presente l'informazione disponibile risulta insufficiente per la mancanza di studi a lungo termine, per la limitatezza di alcune casistiche e per il non riuscito consenso di diversi autori rispetto ai percorsi clinici di questi pazienti. Gli incidentalomi tiroidei rappresentano una percentuale importante dei pazienti assistiti presso i nostri ambulatori e dei casi di carcinomi tiroidei.

## CARCINOMA INSULARE DELLA TIROIDE. PRESENTAZIONE DI DUE CASI CON DECORSI CLINICI DIVERSI.

---

***Bernardo Olivares\**, *Andrea Frasoldati\**; *Michele Zini\**, *Clorinda Azarito\**, *Diana\*\*Salvo*, *Simonetta Piana\*\*\**, *Gabriela Morati\*\*\*\** *Anibale Versari\*\*\*\**, *Roberto Valcavi(\*)*.**

\* Endocrinologo, (\*) Direttore SC di Endocrinologia, Coordinatore del Centro delle Tiroide, \*\*Direttore della Medicina Nucleare, \*\*\* Anatomopatologa, \*\*\*\* Oncologa, \*\*\*\*\* Medico nucleare. Centro Della Tiroide. Arcispedale Santa Maria Nuova. Reggio Emilia.

### **Introduzione**

Il carcinoma insulare della tiroide fu descritto per la prima volta per Cargangiu nel 1984. E' considerato come un tumore poco differenziato, aggressivo, con sopravvivenza a 10 anni inferiore al 50%. Si presenta spesso con invasione vascolare e con metastasi già al momento della diagnosi.

Per illustrare l'eterogeneità clinica dei pazienti con questi tipo di tumore se presentano due casi: il primo diagnosticato nel 1997 e il secondo diagnosticato nel 2009.

### **Materiali e metodi.**

E' stata eseguita la valutazione minuziosa del decorso clinico dei due pazienti oggetti della nostra presentazione.

### **Risultati**

Il **paziente # 1** ha avuto un decorso clinico tranquillo con conservazione della qualità di vita nonostante gli innalzamenti della tireoglobulina, dei ripetuti riscontri di focolai metastatici e la comorbilità. Attualmente - *dopo 13 anni di evoluzione* - se prospetta una prognosi favorevole nel mediano termine.

In cambio **la paziente # 2** ha vissuto una crescente perdita della qualità di vita con un percorso clinico caratterizzato di sintomi indotti dalla malattia metastatica e dalle terapie imposte. Nell'attualità -*1.8 anno dopo la diagnosi* - stiamo assistendo ad una paziente oncologica in fase avanzata la cui prognosi risulta sfavorevole nell'immediato.

### **Considerazioni finali**

La diversità citoistologica del carcinoma insulare permette considerare la sua eterogeneità clinica. Tale diversità e l'alto rischio di morbimortalità inducono a considerare la sua esistenza anche nei casi con categoria citologica T3.

## THYROID AUTOIMMUNITY AND PREGNANCY

---

*Redaelli A\**, *Marelli G\**, *Franchi GM†*, *Dolcetta Capuzzo A†*, *Manzoni M.F†*

\* Division of Obstetrics and Gynaecology; † Endocrine Tumors Unit, Internal Medicine Division, San Raffaele Scientific Institute, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

**Introduction:** Thyroid dysfunction is known to adversely affect pregnancy outcome. Several studies have highlighted how thyroid autoimmunity features are associated with both infertility and recurrent miscarriage. Aim of the study is: (i) to evaluate the incidence of thyroid antibodies among a group of women with history of recurrent pregnancy loss; (ii) to evaluate the presence of subclinical thyroid dysfunction responsible for miscarriage; (iii) evaluate the possible association between thyroid antibodies and the presence of non-organ specific autoantibodies.

**Methods:** We enrolled 335 women of childbearing age, 209 had a history of recurrent pregnancy loss (study group) and were divided in two subgroups: primary aborters (history of only pregnancy loss) and secondary aborters (pregnancy loss after a delivery to term); 126 were fertile women, without history of pregnancy loss (control group). In both groups we evaluated presence of anti-nuclear antibodies (ANA), anti-cardiolipin antibodies (ACA), anti-beta-2 glycoprotein antibodies, lupus like anticoagulant (LLAC), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies; we also evaluated serum thyroid stimulating hormone (TSH), free-thyroxine (fT4) and free-triiodothyronine (fT3).

**Results:** Thyroid antibodies (anti-TPO or anti-TG antibodies) were more highly present among the study group (p-value<0,001). Both anti-TPO antibodies (p-value<0,001) and anti-TPO antibodies considered alone (p-value<0,047) were more frequently positive among the study group, as well as anti- and anti-TG antibodies considered together (p-value<0,001). We also observed that incidence of thyroid autoimmunity was significantly higher in secondary aborters compared to primary aborters, considering anti-TG antibodies alone (p-value<0,05) as well as anti-TPO and anti-TG antibodies considered together (p-value<0,05). No statistical difference was found between thyroid autoimmunity-positive women and TSH serum level and we didn't observe any association between thyroid antibodies and APA-syndrome or ANA and ENA positive women.

**Conclusions:** (i) We documented a three-fold greater incidence of thyroid antibodies in patients with recurrent pregnancy loss compared to control group. (ii) The lack of correlation between thyroid autoimmunity and TSH serum level weakens the theory according to which reduced fertility may be due to a reduction of thyroid function. (iii) Our data seem to suggest that, among recurrent aborters, there is no association between thyroid autoimmunity and non-organ-specific antibodies.

## INAPPROPRIATE TSH SECRETION: A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

---

*Romanello G., Sartorato P., Sanguin F., Tramontin P., Agostinetti M.P., Vitali F., De Menis E.*

Department of Internal Medicine, Montebelluna (TV) General Hospital, Italy

### INTRODUCTION

Hyperthyroidism resulting from inappropriate TSH secretion is rare and mainly due to a TSH-secreting pituitary adenoma (TSH-oma), but similar biochemical findings are present in patients with selective pituitary resistance to thyroid hormones (PRTH). Conversely, mild signs and symptoms of hypothyroidism with high FT3, FT4 and high (or normal) TSH levels are found in patients with generalized (GRTH, Refetoff's syndrome) or selective peripheral resistance to thyroid hormones.

### CASES REPORT

A 47-y-o Chinese man since last 5 months complained of weakness, decreased libido and weight loss; at physical examination was a palpable goiter, confirmed by ultrasound (US). Laboratory values: FT3 8.6 pg/mL (2.0-4.4), FT4 2.8 ng/dL (0.9-1.7), TSH 4.83 mIU/L (0.270-4.200), FSH 2.1 mIU/mL (0.7-11.1), LH 3.2 mIU/mL (0.8-8.0), testosterone 7.2 ng/mL (2.6-16.0), cortisol 9.31 µg/dL (5.00-25.00), ACTH 21.0 pg/mL (4.7-49.0), IGF-1 195 µg/L (88-245), Ca 9.1 mg/dL (8.5-10.5), P 4.4 mg/dL (3.0-5.0). Serum PRL and GH profiles (0', 30', 60'): 66, 54, 52 ng/mL (2.5-17) and 0.5, 0.5, 0.7 ng/mL, respectively. MRI showed pituitary macroadenoma, visual field was normal. <sup>111</sup>In-octreotide scintigraphy revealed a captation in the pituitary region; the patient received i.m. Autogel Lanreotide 60 mg/4 weeks for 2 months before TNS surgery. 10 days and then 4 months after surgery, FT3, FT4, TSH serum levels were 2.0 pg/mL, 0.8 ng/dL, 0.49 mIU/L and 3.1 pg/mL, 1.6 ng/dL, 1.85 mIU/L, respectively. Other hormonal values were normal.

A 34-y-o Caucasian man since 2002 took methimazole 5 mg bid for "hyperthyroidism". Before treatment FT3, FT4, TSH serum levels were 6.17 pg/mL, 2.26 ng/dL, 6.95 mIU/L with negative AbTPO and AbTg; US showed a goiter. We stopped therapy performing a wash-out T3 suppression test (T3 20 µg per os, tid for 4 days then qid for 8 days): FT3 12.3 pg/mL, FT4 1.8 ng/dL, TSH 0.948 mIU/L. Pituitary MRI was negative. Molecular analysis disclosed a pathogenic mutation (Leu341Pro) at exon 9 of TRβ gene. First degree relatives have normal thyroid hormones levels.

### CONCLUSION

The inappropriate TSH secretion requires a challenging differential diagnosis between TSH-oma and PRTH. Failure to recognize these different clinical entities might lead patients with TSH-oma to thyroidectomy, or patients with PRTH to pituitary surgery.

## TSH UMANO RICOMBINANTE (RH TSH): LA NOSTRA ESPERIENZA NEL FOLLOW-UP DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE.

---

*Volpe R., Serino D., Scavuzzo F., Di Monda G., Novizio V., Kalomirakis E.*

U.O. di Endocrinologia A.O.R.N. “ A. Cardarelli” Napoli

Il carcinoma della tiroide rappresenta l'1,5% di tutte le neoplasie maligne, con un rapporto F/M di 2-4:1. Il carcinoma derivante dall'epitelio follicolare è diagnosticato per il 95% delle neoplasie tiroidee. Il trattamento del carcinoma differenziato prevede chirurgia, terapia radiometabolica, ormone tiroideo a dosi soppressive e follow-up come presidio diagnostico per l'identificazione di pazienti con lesioni metastatiche o con residuo post chirurgico.

Dal 2005 presso la nostra U.O. di Endocrinologia abbiamo applicato il follow-up con l'rh TSH: somministrazione dell'rh TSH (0,9 mg im per due giorni consecutivi, dosaggio sequenziale della Tireoglobulina (HTG) associato a quello degli anticorpi antitireoglobulina eseguito in condizioni basali e dopo 72 ore dalla somministrazione della seconda fiala di rh TSH e cut-off di 2 ng/ml).

Sono stati arruolati 175 pazienti, di cui 135 donne (età media 39,3) e 41 maschi (età media 45,9).

Tipi istologici: ca papillifero variante follicolare linfonodi indenni (F 106, M 30), ca capillifero variante follicolare multifocale (F 2, M 0), ca capillifero variante follicolare con metastasi linfonodali (F 8, M3), ca capillifero variante sclerosante (F 4, M 0), ca follicolare infiltrante capsula (F 4, M 6), ca differenziato infiltrante capsula (F 3, M 1), ca follicolare non infiltrante (F 6, M 1).

Il dosaggio della HTG divide i pazienti in due gruppi HTG Indosabile e Htg Dosabile.

Del secondo gruppo il cut-off di 2 ng/ml ha permesso un'ulteriore suddivisione: HTG  $\geq$  2 ng pazienti indirizzati alla terapia radiometabolica con I 131 o alla chirurgia, HTG  $\leq$  2 ng risomministrazione dell'rh TSH ogni 2 anni.

Della casistica dei 175 pazienti arruolati 18 hanno riportato una TG  $\geq$  2 ng: ca capillifero variante follicolare capsulato (F 11, M 4), ca capillifero variante sclerosante (F1, M 0), ca follicolare non infiltrante (F 1, M 0), ca papillifero variante follicolare con metastasi linfonodali (F 1, M 0).

Il confronto con un omogeneo gruppo di pazienti in cui il follow-up è stato realizzato attraverso l'induzione dell'ipotiroidismo da sospensione del trattamento con L-tiroxina, ha dimostrato una pari efficacia delle due procedure, ma un beneficio psicofisico per quelli trattati con l'rh TSH.

## ROLE OF THYROID ULTRASONOGRAPHY PERFORMED AT DIAGNOSIS ON THE THERAPEUTIC OUTCOME IN CHILDREN AFFECTED BY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

---

*Tumini S, Cipriano P, Carinci S, Scardapane A, Di Stefano A, De Remigis A\*, Bucci I\**

Endocrinologia Chieti\*, Clinica Pediatrica Chieti

**AIM:** The aim of our study was to evaluate the role of thyroid ultrasonography performed at diagnosis, on the therapeutic L-thyroxine dose in children affected by congenital hypothyroidism (CH), at the time of first detection and after 3 years of treatment.

**METHODS:** Thirty infants with CH underwent ultrasound evaluation of thyroid anatomy and morphology. Echography was performed using a real-time mechanical sector scanner with a 10-MHz transducer. Plasmatic thyroid-stimulating-hormone (TSH) at birth was the hormonal parameter considered. Moreover L-thyroxine therapeutic dose was evaluated at diagnosis and after 3 years.

According to echographic pattern the subjects were divided into 3 groups: A= hypoplasia/agenesis; B= normal gland; C= neonatal goiter. Hypoplasia/agenesis was found in 11 infants, normal gland was present in 11 children while neonatal goiter was diagnosed in 8 patients.

**RESULTS:** We found that newborns with CH due to hypoplasia/agenesis need a major L-thyroxine dose respect to those with normal gland or goiter (respectively 60% at diagnosis and 47% at third year).

**CONCLUSION:** Early ultrasonographic thyroid evaluation constitutes a non-invasive, easy, supportive diagnostic tool that can help the clinician to the best therapeutic approach.

## UN CASO DI PARALISI PERIODICA IN M. DI BASEDOW

---

*M Colombo, S Bonfadini, E Spreafico, MR Perego, G Mancina*

Clinica medica Ospedale San Gerardo Monza, Università Milano Bicocca

### **Introduzione**

Manifestazioni neuromuscolari sono comuni in pazienti con ipertiroidismo e possono coinvolgere il sistema nervoso centrale e periferico. Per lo più rappresentano un effetto diretto od indiretto della tireotossicosi come tremori, corea, miopatia, paralisi periodica (ThPP) mentre in alcuni casi sono correlate alla natura autoimmune dell'ipertiroidismo come myasthenia gravis (MG), encefalopatia associata a tireopatia autoimmune, oftalmopatia.

Qui descriviamo un caso di particolare severità e relativamente poco frequente di ThPP.

### **Anamnesi ed esami**

Donna 64enne, nota per epilessia in terapia anticomiziale e struma multinodulare.

Nel 2007 esordio di ipertiroidismo in M di Basedow con marcata positività TRAb. Impostata terapia con metimazolo. Nei giorni successivi comparsa di episodi di cedimento agli arti inferiori, rapidamente aggravatisi sino a non consentire la deambulazione.

Ricoverata in neurologia con quadro di plegia inizialmente prossimale agli arti inferiori, poi anche ai superiori, con andamento a poussés subentranti di para-tetraplegia, prevalentemente al mattino; stato di coscienza conservato.

EMG quadro miopatico compatibile con disturbo miasteniforme.

TC e RMN cerebrale: empty sella,

Rachicentesi: esclusione di poliradicoloneurite subacuta o patologie infettive.

Negativi Ab Recettore Acetilcolina, TRAb 35

Tireotossicosi (FT3 14.7, FT4 37.8pg/ml, TSH 0.014microU/ml) ed ipokaliemia (2.8 mEq/L)

### **Decorso**

Data la severità ed il rapido aggravamento della sintomatologia neurologica viene subito sottoposta a plasmferesi e terapia steroidea ad alte dosi oltre a metimazolo 40mg/die, propranololo 120mg e potassio cloruro e.v., con miglioramento clinico.

Una volta esclusi MG, s.di Guillain Barrè, poliradiconeuriti, ed orientatisi verso una forma secondaria a tireotossicosi, nella necessità di una rapida risoluzione viene sottoposta a tiroidectomia, sospendendo gradualmente steroidi con rapida regressione della sintomatologia neurologica e stabile correzione della kaliemia.

A distanza di tre anni nessuna recidiva di manifestazioni miasteniformi, quadro elettrolitico nella norma; comparsa di oftalmopatia lieve associata a nuovo rialzo TRAb.

### **Conclusioni**

In questo caso di particolare gravità clinica l'interessamento prevalente dei muscoli prossimali degli arti inferiori, l'andamento a poussés, l'esclusione di MG o poliradicoloneuriti, il riscontro di ipokaliemia orienta verso una ThPP, forma rara di miopatia associata a tireotossicosi, osservata più spesso in soggetti asiatici e di sesso maschile.

Inoltre la precoce tiroidectomia si è dimostrata importante per la favorevole evoluzione clinica.

## TIROIDECTOMIA PROFILATTICA IN GIOVANE CON SINDROME DI COWDEN

---

***Lupo G, Garofalo P, D'Azzò G., Maniglia A, Termine S, Durante C, Bruno R., Verrienti A., Attard M.***

U. O. di Endocrinologia A.O.Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello PA (L.G.,G.P., D.G., A.M.,M.A.), U.O. di Dermatologia Ospedale Civico PA (T.S.), Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche Università di Roma Sapienza (D.C.,V.A.), U.O. di Endocrinologia Ospedale di Tinchì-Pisticci, MT (B.R.)

### **INTRODUZIONE**

La sindrome di Cowden è una malattia autosomica dominante a penetrazione incompleta e a espressività variabile, caratterizzata da amartomi multipli e da un elevato rischio di tumori maligni per cui la malattia appartiene alle sindromi ereditarie con elevata suscettibilità oncogena.

La sindrome di Cowden è una genodermatosi rara che fa parte delle sindromi tumorali "amartoma *PTEN*" Hamartomas are benign (noncancerous) tumor-like growths. Other conditions that are part of the *PTEN* hamartoma tumor syndrome are Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, Proteus syndrome, and Proteus-like syndrome. associata a mutazioni germinali del gene oncosoppressore *PTEN*, situato nel Cromosoma 10 nel locus 10q23.

### **METODI RISULTATI**

P.A., anni 17, è venuto alla nostra osservazione nell'aprile 2008. Non dati significativi all'anamnesi fisiologica; familiarità positiva per tireopatie, diabete mellito, neoplasie. All'età di 2 anni asportazione di papilloma della tonsilla palatina di sinistra; a 7 anni intervento di frenulotomia prepuziale ed asportazione di cisti balano-prepuziale. Ad 11 anni comparsa di papilloma gengivale, asportato e recidivato e di lesioni palmo-plantari con diagnosi istologica, su prelievo bioptico, di "cheratodermia puntata". Lo Specialista Dermatologo ha quindi ipotizzato la diagnosi di sindrome di Cowden, successivamente perfezionata con l'analisi genetica che ha consentito di evidenziare "mutazione germinale del gene *PTEN* (mut.: ins GG nt 469-470). All'età di 12 anni è stata posta diagnosi di gozzo multinodulare normofunzionante; due anni dopo il paziente è stato sottoposto ad agoaspirazione della lesione focale predominante a carico del lobo tiroideo destro con diagnosi citologica di "benignità". Il giovane paziente è stato dapprima trattato con l-tiroxina ma rendendosi evidente una progressione volumetrica del gozzo abbiamo ritenuto opportuno dare indicazione all'intervento di tiroidectomia totale (settembre 2008). L'esame istologico è risultato compatibile con "gozzo nodulare con isolati infiltrati linfocitari talora con aspetti di microgranulomi". Nessuna complicanza post-chirurgica; il ragazzo è in terapia sostitutiva con l-tiroxina ed è sottoposto a periodici controlli, anche oncologici, volti all'identificazione tempestiva di possibili neoplasie che potrebbero insorgere.

### **CONCLUSIONI**

La "gestione" dei pazienti con sindrome di Cowden impone una stretta sorveglianza clinico-strumentale delle sedi potenzialmente interessate dall'insorgenza di neoplasie (tiroide, apparato gastroenterico e reni). Il caso presentato pone l'accento sulla opportunità di eseguire un intervento profilattico di tiroidectomia anche in assenza di dati citologici sospetti stante la frequenza con la quale il gozzo multinodulare nella sindrome di Cowden può celare forme neoplastiche o esserne premessa.

## CLINICAL OUTCOMES BY DIMENSION AND INCIDENTALITY OF 273 PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS (DTC), INCLUDING 114 MICROCARCINOMAS.

*Michela R. Campo, Anna Farese, Annarita Fabiano, Olga Lamacchia, A. Fersini\*, A. Ambrosi\*, Mauro Cignarelli*

Cattedra di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, \* Cattedra di Endocrinochirurgia, Università degli studi di Foggia. Azienda Ospedaliero-Universitaria, Foggia.

**Aim:** papillary microcarcinoma (PMC) is one of the most frequent thyroid tumor and his incidence is progressively increasing. No concordant data has been reported about evolution and treatment of these tumors. Thus, we analyzed the clinical outcomes by size, age, histology and incidentality of a series of DTC including 114 patients with PMC and 159 patients with tumors greater than 1 cm (PTC).

**Methods:** we analyzed 273 consecutive patients with DTC referring to our Operative Unit, 73 men, 200 women (F/M=2.7). Patients were divided into two groups: PMC groups (1-10 mm), n.114 (mean age: 46.1±14.1 y, F/M=2.8) including 46 incidental (40,4%) and 67 overt tumors (58,8%), and PTC group (11-80 mm), n.159 (mean age: 45.8±14.2 y, F/M=2.7), including 34 incidental (21,4%) and 125 overt tumors (78,6%). Median of follow-up was 60 months (range: 1- 328).

### MAIN RESULTS

Tab. 1	PMC	PTC	INCIDENTAL	OVERT	NO	N1
n. (%)	114 (41.8%)	159 (58.2%)	80(29,7%)	192(70,3%)	212(77,7%)	61(22,3%)
M/F	30/84	43/116	22/59	51/141	53/159	20/41
N1	22 (19.3%)	39 (24,5%)*	7.0(8,6%)	54 (28%)**	//	//
Recur.	6 (5,3%)	24(15%)*	8 (9,9%)	22 (11,5%)	14 (6,6%)	16 (26%)* **
M1	3 (2.6%)	6 (3,8%)	0	9 (4,7%)*	4 (1,9%)	5 (8,2%)*

\*P<0.05; \*\*p<0.001; \*\*\*p<0.0001

**Results:** recurrence rate was significantly greater in PTC group and was related to the presence of N1 at diagnosis (Tab 1). However, it was not significantly lower in incidental tumors as well as in unifocal tumors and in younger patients. Moreover, recurrence in tumors ranging 10-20 mm (12.5%) was higher (p=0.047) than that observed in those with size less than 10 mm (5.4%). Istology did not influence either the frequency of N1 or recurrence risk. Lastly, in patients <45 years N1 frequency as well as recurrence rate did not differ from those observed in older patients (> 45 years).

**Conclusions:** In our study recurrence rate in DTC was significantly lower in PMC than in PTC group, and in tumors ranging 0-10 mm as compared to those ranging 11-20 mm. Importantly, M1 frequency in PMC was not significantly different from that of PTC. Neither incidentality nor younger age were better prognostic factors.

## UN CASO DI CARCINOMA MISTO PAPILLARE-MIDOLLARE

---

*°S. Filipponi, A. Franchi, G. Fiore, A. Rufo, D. Tina, A. Mongia, F. Ruggieri, B. Raggiunti.*

U.O. Endocrinologia Atri, °S.S. Endocrinologia L'Aquila

### Introduzione

La simultanea presenza di Carcinoma midollare e papillare nella stessa ghiandola è molto rara; fino al 2009 in letteratura inglese si contano solo 18 report per un totale di 23 casi. Le due tipologie possono presentarsi come lesioni distinte all'interno della stessa tiroide (*simultaneous*) o come facenti parte della stessa lesione (*mixed*). Quest'ultima si riscontra in 14 dei 23 casi totali descritti (8 maschi e 6 femmine)<sup>1</sup>. Il primo report fù presentato da Albores-Saavedra *et al.* nel 1990<sup>2</sup>.

### Case Report

Donna di 61 anni giunge alla nostra osservazione per comparsa di importante disfagia e dispnee. Un ecografia tiroidea ed una TC del collo mostravano un quadro di gozzo multi nodulare: due noduli subcentrimetrici nel lobo destro e due a sinistra, apicale di 12 mm e basale di circa 40 mm.

Una scintigrafia tiroidea con TC<sup>99m</sup> mostrava area intensamente captante in sede istmica ed altra area ipocaptante in sede basale sinistra. Lo studio citologico del nodulo di sinistra, eseguito più volte, era compatibile con la diagnosi di gozzo colloideo. La paziente era in terapia con Tiamazolo dal 2006 e al momento del controllo mostrava esami funzionali nella norma.

Nel 2006 era stata dosata anche la Calcitonina che risultava nella norma (1 pg/mL con v.n. 0-6).

In relazione al quadro clinico la paziente viene inviata al chirurgo per intervento di tiroidectomia totale. L'esame istologico evidenzia un **Carcinoma misto midollare e papillare** dell'istmo.

Il dosaggio della Calcitonina post-operatoria era a 1,3 pg/mL. Allo scopo di radicalizzare la chirurgia la paziente è stata sottoposta a terapia radiometabolica con I<sup>131</sup>. Attualmente è in terapia soppressiva con L-tiroxina al dosaggio di 150 mcg/die.

Nel follow-up della paziente è stato eseguito un test con pentagastrina che ha mostrato valori inferiori a 1 pg/mL al prelievo basale e a 2',5' e 10' dallo stimolo ed un test al Thyrogen con successiva Scintigrafia Whole Body a 48 ore che non ha messo in evidenza siti di radioattività. Gli esami tiroidei hanno mostrato una Tireoglobulina indosabile anche dopo stimolo.

### Conclusioni

Il Carcinoma midollare e quello papillare della tiroide sono due tumori diversi per derivazione embriologica e comportamento ed anche quando si presentano contemporaneamente nella stessa ghiandola hanno bisogno di terapie e follow-up personalizzate.

# L'ELASTOSONOGRAFIA (ESG): PUÒ ESSERE CONSIDERATA UN VALIDO PARAMETRO NELLA DIFFERENZIAZIONE DEI NODULI TIROIDEI?

---

*B. Raggiunti, S. Filipponi\**, *A. Franchi, G. Fiore, V. Colagrande °, M. Di Nicola °, R. Mangifesta °, E. Ballone °*

U.O. Endocrinologia P.O. Atri (TE), \*S.S. Endocrinologia L'Aquila, °Laboratorio di Biostatistica, Università "G.d'Annunzio", Chieti-Pescara

## **Introduzione**

L'elastosonografia evidenzia in scala cromatica le modificazioni dell'elasticità/durezza dei noduli tiroidei utilizzando una normale sonda ecografia ed associando il colore rosso ai tessuti più elastici, il blu a quelli più rigidi o duri e il verde ai valori intermedi di ridotta elasticità. Comunemente viene usato, uno score che prevede 5 patterns (1; 2; 3a; 3b e 4). Lo scopo dello studio è stato quello di associare il pattern elastosonografico al grado citologico (Thy).

## **Metodi**

Sono stati studiati 567 noduli di pazienti (età media 55±14anni; 83% donne) visitati per la prima volta presso la U.O. di Endocrinologia del P.O. di Atri (ottobre 2009-maggio 2010). L'esame è stato eseguito mediante un ecoelastosonografo Esaote LOGOS con trasduttore da 10 MH. Oltre all'ESG e al Thy (secondo la classificazione della BTA), sono stati sintetizzati statisticamente, attraverso frequenze, indici medi e di variabilità, i caratteri sesso, età e tipo di nodulo. I casi Thy 1 sono stati esclusi dall'analisi. L'analisi ROC ha valutato la performance diagnostica dell'ESG verso la Thy, considerando Thy 3 e 4 come potenzialmente patologici.

## **Risultati**

La distribuzione del carattere nodulo risultava: 6% cistici, 8% calcifici, 28% misti e 58% solidi. I risultati dell'ESG hanno evidenziato che nessun nodulo Thy 4 presenta un grado elastosonografico 1 o 2. Inoltre, con l'aumentare del grado elastosonografico (da 3a a 4) si assiste ad una crescita concomitante del grado citologico. Dall'analisi di performance diagnostica si è stimato un valore predittivo negativo dell'84% per Thy 3 o 4 in corrispondenza di ESG 1, 2 o 3a.

## **Conclusioni**

Da questo studio si evince che l'ESG può essere considerata un ulteriore parametro, in associazione alle caratteristiche ecografiche del nodulo, per decidere se eseguire lo studio citologico. Infatti, i patterns elastosonografici 1 e 2 sembrerebbero non associarsi con citologici Thy 4. Per cui nei noduli con pattern 1 e 2 all'ESG, si potrebbe differire l'agoaspirazione, mantenendo il follow-up del nodulo.

## MALATTIE DELLA TIROIDE E DIOSSINE IN AMBITO LAVORATIVO

---

***Rossi Anna\**; *Lanzetta Pietro\*\****

\*Istituto di Medicina del Lavoro - S.U.N. Napoli

\*\*Endocrinologo ASL Salerno, Socio A.M.E.

### **Introduzione**

Lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare la letteratura per valutare eventuali nessi di causalità tra esposizione a diossine da parte di alcune categorie di lavoratori e le malattie della tiroide.

### **Materiali e metodi**

Diossine, furani e policlorobifenili costituiscono tre delle dodici classi di inquinanti organici persistenti riconosciute a livello internazionale: si tratta di prodotti particolarmente stabili e riconosciuti come tossici sia per l'ambiente che per l'uomo. Sono un gruppo di 210 composti chimici aromatici policlorurati, divisi in due famiglie: PCDD, diossine vere, e PCDF, furani, particolarmente stabili e persistenti nell'ambiente, tossici per l'uomo, gli animali e l'ambiente stesso. A causa della loro presenza ubiquitaria nell'ambiente, persistenza e liposolubilità, le *diossine* tendono, nel tempo, ad accumularsi nei tessuti ed organi dell'uomo e degli animali. Le maggiori fonti industriali di diossine, sono: inceneritori (40%), fonderie (18%), altre attività metallurgiche (4%), impianti di riscaldamento domestico a legna, incendi, traffico (38%). La fonte principale di accumulo nel nostro organismo, sia negli animali che nell'uomo, deriva da alimenti contaminati.

### **Risultati**

Dagli studi rilevati in letteratura si evidenziano alterazioni a carico di diversi organi ed apparati: cute (cloracne); sistema immunitario (immunotossicità); sistema riproduttivo (oligospermia, malformazioni genitali, endometriosi); sistema endocrino (diabete e patologie tiroidee); sistema nervoso (disturbi dell'apprendimento). In particolare le diossine sembrano agire sulla tiroide come interferenti endocrini comportandosi come agonista o antagonista della tiroxina, producendo un'attività tiroidea aberrante capace di determinare segni di tossicità acuta come quelli di una disfunzione tiroidea. Altri studi evidenziano come l'azione delle diossine può essere particolarmente dannosa durante lo sviluppo fetale e gestazionale generando bambini con disturbi del S.N.C. e sulla neurobiologia del comportamento.

### **Conclusioni**

Da quanto detto è importante sottolineare, in ambito di prevenzione sul lavoro, quanto sia importante una collaborazione medica multidisciplinare soprattutto se, dai dati anamnestici, risulta una fonte di esposizione professionale e/o ambientale alle diossine in modo da formulare una giusta diagnosi e garantire un'adeguata terapia al paziente/lavoratore.

## LA PRESENZA DELLE MUTAZIONI V600E DI BRAF O DI G12R DI KRAS CORRELA CON LA RESISTENZA AL SUNITINIB IN LINEE CELLULARI DI CARCINOMA TIROIDEO.

---

<sup>1</sup>Fabiano A., <sup>2</sup>Piscazzi A., <sup>2</sup>Maddalena F., <sup>3</sup>Natalicchio M.I., <sup>3</sup>Antonetti R., <sup>2</sup>Landriscina M., <sup>1</sup>Cignarelli M.

<sup>1</sup>Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Foggia; <sup>2</sup>Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Foggia; <sup>3</sup>Laboratorio di Biologia Molecolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale Riuniti, Foggia.

**Introduzione:** Il carcinoma tiroideo si associa frequentemente ad alterazioni oncogeniche dei recettori tirosin-chinasici e del loro signaling intracellulare. Recenti studi clinici hanno evidenziato il potenziale ruolo del sorafenib, un inibitore tirosin-chinasico multi-target, nel rallentare o stabilizzare la progressione neoplastica nel carcinoma tiroideo avanzato. Inoltre, dati pre-clinici evidenziano una selettiva sensibilità delle cellule di carcinoma tiroideo portatrici del riarrangiamento RET/PTC1 al sunitinib, un inibitore tirosin-chinasico i cui target molecolari includono VEGFR-2, PDGFR e RET.

**Metodi:** Nel nostro studio abbiamo valutato il potenziale effetto antiproliferativo del sunitinib in linee di carcinoma tiroideo a diverso grado di differenziazione: le cellule WRO e ML-1 di carcinoma follicolare differenziato, le cellule TPC-1 di carcinoma papillare differenziato (presentanti il riarrangiamento RET/PTC1) e le cellule FRO, BHT-101 e CAL-62 di carcinoma tiroideo indifferenziato. Abbiamo preventivamente valutato l'espressione basale di PDGFR e VEGFR-2, due target molecolari del sunitinib nelle sei linee cellulari e la presenza di mutazioni attivanti a carico degli esoni 11 e 15 di BRAF e 12,13,61 e 146 di KRAS. Abbiamo testato il potenziale effetto del sunitinib sull'induzione di morte cellulare e sulla distribuzione delle cellule nelle fasi S e G0-G1 del ciclo.

**Risultati:** Le linee di carcinoma tiroideo portatrici dei geni BRAF e KRAS wild-type (cellule TPC-1, ML-1 e WRO) sono risultate più sensibili all'effetto antiproliferativo del sunitinib rispetto alle linee di carcinoma tiroideo portatrici della mutazione V600E di BRAF (cellule FRO e BHT) o della mutazione G12R di K-RAS (cellule CAL-62). Tale effetto antiproliferativo i) non si associa ad un significativo incremento della percentuale di necrosi e/o apoptosi, ii) correla con un aumento della percentuale di cellule in fase G0-G1 e con una parallela riduzione della frazione di cellule in fase S, iii) non correla con il profilo di espressione di PDGFR e VEGFR-2 e con la presenza del riarrangiamento del gene RET/PTC.

**Conclusioni:** I nostri dati suggeriscono che: i) il Sunitinib ha un'attività antiproliferativa su cellule di carcinoma tiroideo indipendentemente dalla presenza del riarrangiamento RET/PTC1; ii) la resistenza al sunitinib nel tumore tiroideo potrebbe essere causata dalla presenza delle mutazioni attivanti V600E del gene BRAF o G12R del gene KRAS.

## THYROID METASTASIS FROM LUNG CANCER

---

**Rossi M.<sup>a</sup>, Fibbi B.<sup>a</sup>, Petrone L.<sup>a</sup>, Cilotti A. <sup>a</sup>, Cantelli G.<sup>b</sup>, Bianchi S.<sup>c</sup>, Forti G.<sup>a</sup>, Pupilli C.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Endocrinology Unit, <sup>b</sup>Department of General Surgery, <sup>c</sup> Department of Human Pathology and Oncology, Careggi Hospital and University of Florence, Florence, Italy.

**Aim:** To describe the rare case of a 65-year old male patient with a thyroid metastasis from a small-cell lung carcinoma.

**Methods:** We reported the results of the diagnostic procedures and the clinical course of a thyroid metastasis from a small-cell lung carcinoma.

**Results:** The patient was referred to our Endocrinology outpatient clinic due to the incidental discovery of hypermetabolic thyroid lesion during a PET scan performed as part of the follow up for a small-cell carcinoma of the lung.

The pulmonary tumor was diagnosed 2 years before. Histopathological examination revealed a small-cell lung carcinoma infiltrating an intraparenchymal lymph node. Then, the patient underwent surgical therapy (left upper lobectomy and mediastinic lymphadenectomy), and combined treatment with chemotherapy (three cycles of carbo-platinum and etoposide) and mediastinic radiotherapy (total dose 60 Gy). No metastatic lesions were evidenced.

At the moment of endocrinological evaluation, the clinical examination of the neck was not relevant. The clinical examination of the neck was not relevant. Ultrasound examination showed a solid nodule in the left lobe of the thyroid, hypoechoic and heterogeneous, with slightly irregular margins and peripheral vascularization, 20x15 mm diameter. <sup>99</sup> TC scintigraphy evidenced a cold lesion and an echo-guided fine needle aspiration was therefore performed. The cytopathological analysis revealed a picture of follicular proliferation. The patient was then subjected to total thyroidectomy. Histopathological examination was positive for small cell cancer infiltrating the thyroid parenchyma.

Three years after the diagnosis of the lung carcinoma, radiological examinations documented disseminated metastases (liver, lung, bone) for which the patient still continues chemotherapy.

**Conclusions:** Metastasis to the thyroid is extremely rare, accounting for only 2-3% of all clinical cases of malignant tumors of the thyroid. The most commonly reported primary sites are kidney, breast, lung, colon, esophagus and uterus. Primary carcinoma and metastases of the thyroid do not show specific features on imaging studies, such as ultrasound or computed tomography. This might generate difficulties in the differential diagnosis of thyroid tumors. Therefore, the discovery of a thyroid nodule in a patient with a previous diagnosis of cancer should raise suspicion of metastatic disease.

## DIFFUSE LARGE B-CELL PRIMARY LYMPHOMA OF THE THYROID

---

**Rossi M.<sup>a</sup>, Magini A.<sup>a</sup>, Fibbi B.<sup>a</sup>, Rigacci L.<sup>b</sup>, Longo G.<sup>b</sup>, Vezzosi V.<sup>c</sup>, Petrone L.<sup>a</sup>, Cilotti A.<sup>a</sup>, Forti G.<sup>a</sup>, Pupilli C.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Endocrinology Unit, <sup>b</sup> DEPARTMENT OF EMATOLOGY, <sup>c</sup> Department of Human Pathology and Oncology, Careggi Hospital and University of Florence, Florence, Italy.

**Aim:** To describe the rare case of a 68-year-old male patient affected by a diffuse large B-cell primary lymphoma of the thyroid. The tumour presented involvement of laterocervical, upper clavear and mediastinic lymph nodes, without bone-marrow, bone and gastrointestinal infiltration.

**Methods:** We report the clinical, laboratory and radiological findings, together with the histopatological and immunohistochemical evaluation. We describe also chemo- (ChT) and radiation (RT) therapy performed on the patient.

**Results:** The patient was admitted to our outpatient clinic for a sudden, hard and painless swelling of the neck associated to hoarseness. He did not report other local or systemic symptoms.

Familial history of autoimmune diseases or personal history of neck/ whole body irradiation were not present.

Blood chemistry, thyroid function and basal levels of calcitonin were normal. Thyroid-specific autoantibodies were negative.

Ultrasound examination of the thyroid showed a solid hypoechoic mass of 5 cm diameter in the areas of the isthmus and the right lobe of the thyroid, which appeared vascularized on color Doppler evaluation. Bilateral involvement of laterocervical and clavear lymph nodes was also documented. CT showed extensive morphological and structural subversion of right lobe and isthmus of the thyroid gland, with heterogeneous and a hypovascular pattern. Tissue mass extended to the vessels and the lymph nodes of the neck and the mediastinum with diversion of the trachea and reduction of its diameter. The histopathological analysis of the thyroid biopsy showed a diffuse large B-cell lymphoma associated with tuberculoid granulomatous reactions. Mantoux and Quantiferon tests were therefore performed and resulted negative.

Immunohistochemistry was positive for CD 20, CD 79 +/-, MUM 1, fascin, CD 30, CD 68+ (in the histiocyte-macrophage cells), with MIB-1 being detected in more than 90 % of the cells.

The patient was then classified as Ann Harbor stage II A E and began combined treatment with ChT (R-CHOP 14: rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone) and local RT (total dose 36 Gy).

These treatments exerted a significant control on the growth of the thyroid tumor and reduced the size of lymphadenopathy.

**Conclusions:** Primary lymphoma of the thyroid is rare, representing only 2-5% of all thyroid malignancies, 1-2.5% of all malignant lymphomas, and 2.5-7% of all extranodal lymphomas.

The more common subtype, comprising up to 70% of cases, is diffuse large B-cell lymphoma. This subtype appears to be the most aggressive and almost 60% of these tumors appeared as disseminated disease at the diagnosis. The overall 5-year survival for this aggressive group is less than 50%. Surgery is rarely beneficial in diffuse lymphoma but there may be a role for palliative surgical debulking to alleviate obstructive symptoms while the patient is undergoing ChT and RT.

## A CASE OF SYNCHRONOUS OCCURRENCE OF MEDULLARY AND PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID.

---

*Fibbi B.<sup>a</sup>, Rossi M.<sup>a</sup>, Petrone L.<sup>a</sup>, De Feo M.L.<sup>a</sup>, Panconesi R.<sup>b</sup>, Vezzosi V.<sup>c</sup>, Simontacchi G.<sup>d</sup>, Mangoni M.<sup>d</sup>, Pertici M.<sup>d</sup>, Forti G.<sup>a</sup>, Pupilli C.<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>Endocrinology Unit, <sup>b</sup>General Surgery Unit, <sup>c</sup>Department of Human Pathology and Oncology, <sup>d</sup>Radiotherapy Unit, Careggi Hospital and University of Florence, Florence, Italy.

**Aim:** To describe the rare case of a patient affected by concurrent medullary and papillary carcinoma of the thyroid associated to a malignant melanoma.

**Methods:** We report the clinical history and the laboratory, imaging and histopathological findings of a man affected by multiple thyroid nodules and malignant melanoma.

**Results:** A 47-year old man with no history of familiar endocrine disorders nor neck or whole body irradiation was referred to our outpatient clinic for a sudden neck pain. Ultrasound examination revealed three thyroid nodules, two in the midregion of the right lobe, 11 and 6 mm in their largest dimension, and a third one in the upper pole of the left lobe, 10 mm in its largest diameter. All nodules presented well-defined and regular borders. The dominant right nodule was weakly hyperechoic and hypervascularized with a mild increase of arterial flow velocity, consistent with a high metabolic activity of the tissue. The 10 mm-hypoechoic nodule of the left lobe didn't show a significant internal vascularization. Regional lymphadenomegalia was not detected, except for a lymph node behind the left lower pole which however was not identified as suspicious. The thyroid hormone profile was within normal limits, while the basal level of plasma calcitonin resulted elevated in two separate determinations (122 and 106 pg/ml). Pentagastrin test and fine needle aspiration were not performed and the patient underwent total thyroidectomy with associated resection of central cervical lymph nodes. Histopathological examination identified medullary carcinoma of the right thyroid lobe, totally encapsulated, with a largest dimension of 9 mm, and papillary carcinoma of the left thyroid lobe, partially encapsulated, measuring 5 mm in diameter. Micrometastasis of papillary carcinoma was identified in one of the six resected lymph nodes. Approximately two months after surgery I<sup>131</sup>-radioablation was performed. Post-surgery basal and pentagastrin-stimulated calcitonin was undetectable, indicating biochemically cured medullary carcinoma. Sequence analysis of the RET-protooncogene from peripheral blood leucocytes showed no mutations. Some months later malignant melanoma was also diagnosed.

**Conclusions:** Synchronous occurrence of medullary and papillary thyroid carcinoma is an anecdotal event. While two cases of melanoma and mixed medullary-well differentiated carcinoma have been reported, to our knowledge this report is the first documentation of the association of melanoma and distinct thyroid cancers of different origin. Interestingly, both papillary thyroid carcinoma and melanoma may exhibit somatic Val600Glu BRAF mutation.

## AN ASSOCIATION OF WELL-DIFFERENTIATED TUMOR OF THE THYROID GLAND AND PARATHYROID ADENOMA.

---

*Fibbi B.<sup>a</sup>, Rossi M.<sup>a</sup>, Petrone L.<sup>a</sup>, De Feo M.L.<sup>a</sup>, Bencini L.<sup>b</sup>, Vezzosi V.<sup>c</sup>, Vaggelli L.<sup>d</sup>, Forti G.<sup>a</sup>, Pupilli C.<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>Endocrinology Unit, <sup>b</sup>3rd Division of General Surgery, Department of General Medicine and Surgery, <sup>c</sup>Department of Human Pathology and Oncology, <sup>d</sup>Nuclear Medicine Unit, Careggi Hospital and University of Florence, Florence, Italy.

**Aim:** To describe a patient affected by the association of synchronous parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma.

**Methods:** We report clinical history, results of laboratory and imaging studies and histopathologic features of a woman presenting hypercalcaemia and multinodular thyroid goiter.

**Results:** A 68-year old woman affected by hypertension and vitiligo underwent endocrinology assessment for hypercalcemia sustained by elevated serum levels of parathyroid hormone (PTH). Dual phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy revealed an area with increased radioactivity in the lower pole of the right lobe both in the early and delayed images obtained 15 minutes and two hours after radiotracer injection respectively. The patient underwent parathyroidectomy and total thyroidectomy due to a concurrent multinodular goiter. Both the surgery and post-surgical course were uncomplicated. Histopathological results described a parathyroid adenoma in the right lower parathyroid gland and synchronous multifocal (both right and left lobes and isthmus) papillary, follicular variant, carcinoma of the thyroid that was 3 mm diameter in its largest dimension. The microscopic examination revealed a non-encapsulated infiltrating tumor which invaded the connective and adipose stroma surrounding the gland. Regional lymph nodes were not ablated and lymphatic invasion could not therefore be assessed. The tumor was classified as pT3pNxpMx according to the 2002 VI edition of TNM classification and the patient underwent I<sup>131</sup>-radioablative therapy three months after the surgical procedure. The total body scintigraphy performed one week later revealed an accumulation of I<sup>131</sup> at the left cervical paramedian, higher median and jugular sites consistent with residual thyroid tissue. The concurrent injection of a low dose of the osteotropic tracer showed no alteration in the bone scan. The post-surgical levels of PTH and calcaemia resulted within the normal range.

**Conclusions:** The association of parathyroid adenoma and well-differentiated thyroid carcinoma was already been described in the literature, with a prevalence of 8.6% in patients affected by primary hyperparathyroidism. Our report confirms the need for a high index of suspicion for synchronous hyperparathyroidism and thyroid cancer. Close clinical surveillance and extensively thyroid diagnostic procedures are required before neck exploration in patients affected by both primary hyperparathyroidism and thyroid nodules, in order to rule out concomitant thyroid malignities.

## ORBITOPATIA DI GRAVES O PSEUDOTUMOR ORBITAE? LA NECESSITÀ DELL'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE DELL'ORBITOPATIA TIROIDE-CORRELATA.

---

**Caprioli S\***, **Vottari S\***, **Bozzao A°**, **Fini G ° °**, **Amodeo S\*\***, **Fiesoletti E\*\***, **Chiefari A\***, **Motta C\***, **Wolosinska D\***, **Morgante S\***, **Proietti-Pannunzi L\***, **Deiana MG\***, **Toscano V\***, **Monti S\***.

\* UOC di Endocrinologia, Az. Osp. S. Andrea, Università di Roma "Sapienza"

\*\* UOC di Oculistica, Az. Osp. S. Andrea, Università di Roma "Sapienza"

° UOC di Neuroradiologia, Az. Osp. S. Andrea, Università di Roma "Sapienza"

°° UOC di Chirurgia Maxillo Facciale, Az. Osp. S. Andrea, Università di Roma "Sapienza"

Un uomo di 41 anni, fumatore, è giunto alla nostra osservazione (UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Andrea di Roma) per orbitopatia di probabile origine tiroidea.

Il paziente riferiva la comparsa, circa nove anni prima, di lieve edema palpebrale superiore bilaterale e lieve proptosi sinistra. Per tale motivo si era sottoposto a diverse visite specialistiche (oculistica, otorinolaringoiatrica, chirurgica maxillo-facciale) e ad indagini di imaging diagnostico (TC e RMN) che evidenziavano una condizione di lieve proptosi sinistra, lieve incremento volumetrico dei muscoli retti laterale e superiore e la presenza di tessuto solido retrorbitario; si segnalava inoltre una moderata ipertrofia della mucosa dei seni mascellari.

Alcuni anni dopo, a causa del peggioramento del quadro oculare, il paziente eseguiva, su consiglio dell'oculista, terapia con prednisone a dosaggi variabili e cicli di iniezioni retrobulbari di corticosteroidi, con parziale miglioramento del quadro clinico e recidiva dei segni e dei sintomi alla sospensione della terapia stessa. Inoltre eseguiva un esame ecografico della tiroide, che evidenziava una ghiandola lievemente aumentata di dimensioni, e una valutazione della funzionalità tiroidea, risultata nella norma, con valori di TSH nel limite inferiore del range di normalità e negatività degli anticorpi anti tiroide (anti-tireoperossidasi, anti-tireoglobulina e anti-recettore del TSH). Una successiva visita endocrinologica consigliava terapia con metimazolo (5 mg/die), e confermava la precedente diagnosi di Orbitopatia di Graves.

Alla nostra prima valutazione, il paziente riferiva una sintomatologia caratterizzata da fotofobia, iperlacrimazione, senso di corpo estraneo, lieve riduzione dell'acuità visiva e lieve difficoltà nei movimenti oculari; obiettivamente presentava proptosi, iperemia palpebrale e congiuntivale, lieve chemosi localizzati bilateralmente, con prevalente coinvolgimento dell'occhio sinistro. E' stata consigliata la sospensione del metimazolo, con successiva rivalutazione ormonale ed autoanticorpale. Nel sospetto di una patologia differente dalla orbitopatia di Graves il paziente ha eseguito uno studio neuroradiologico presso il nostro Centro, che evidenziava la presenza, in entrambe le orbite, di tessuto patologico compatibile con pseudotumor infiammatorio, associato ad una condizione di flogosi sinusale diffusa. Il successivo esame istologico del materiale patologico, chirurgicamente asportato, deponeva per pseudotumor infiammatorio dell'orbita, associato ad un processo sinusitico cronico dei seni mascellari, frontali, sfenoidali ed etmoidali. Inoltre la rivalutazione tiroidea ha dimostrato la presenza di gozzo normofunzionante, non autoimmune.

Il paziente è attualmente in terapia con prednisone (1 mg/kg di peso corporeo) con completa regressione dei segni e dei sintomi oculari a 15 giorni dall'inizio del trattamento con corticosteroidi per os.

**CONCLUSIONI:** La gestione multidisciplinare dell'orbitopatia tiroide-correlata consente il corretto inquadramento diagnostico e terapeutico di tale patologia, soprattutto in termini di diagnostica differenziale. La presenza di un team multispecialistico ha consentito infatti la corretta diagnosi di pseudotumor dell'orbita, erroneamente confuso con orbitopatia di Graves.

## SINDROME DI WOAKES ED ACROMEGALIA

---

***E.Sacco***<sup>°</sup>, ***F.Burzelli***<sup>°</sup>, ***R.Macaluso***<sup>°</sup>, ***S.Rizzo***<sup>^</sup>, ***A.Ciampini***<sup>\*</sup>, ***S.Carletti***<sup>\*</sup>,  
***C.Anile***<sup>§</sup>, ***C.Giammartino***<sup>°</sup>.

<sup>°</sup>Struttura Complessa di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Maria – Terni; <sup>^</sup>Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera S. Maria – Terni; <sup>\*</sup>Struttura Complessa di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera S. Maria – Terni; <sup>§</sup> Struttura Complessa di Neurochirurgia Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Gemelli - Roma

### **Introduzione**

Le malattie dell'apparato respiratorio sono importanti e comuni complicanze dell'acromegalia.

Frequente è il riscontro di polipi nasali verosimilmente dovuti alla cronica esposizione ad elevati livelli di GH-IGF-1. La sindrome di Woakes è una forma di poliposi nasale deformante e recidivante giovanile che si accompagna ad alterazioni della struttura scheletrica dell'etmoide fino a deformazione ed accrescimento del naso esterno.

### **Case Report**

Presentiamo il caso di un paziente di anni 41 con diagnosi di Sindrome di Woakes all'età di 18 anni e da allora sottoposto a 12 interventi per poliposi nasale massiva del complesso naso-etmoidale con invasione dei seni mascellari, frontali e sfenoidali con recidiva a breve distanza dagli interventi. Per lo scarso controllo veniva inoltre sottoposto ad intervento di oblitterazione e piombaggio dei seni frontali per via bicoronale con ricostruzione della parete anteriore dei seni e, da allora, portatore di fistola cutanea in regione frontale. Giungeva alla nostra osservazione, inviatoci da un collega otorinolaringoiatra a cui il paziente si era rivolto. La valutazione ormonale documentava valori di IGF-1 e GH dopo carico orale di glucosio diagnostici per acromegalia, eseguiva quindi una TAC del massiccio-facciale senza mdc ed una RMN diencefalo-ipofisaria con mdc con conferma della patologia otorinolaringoiatrica ed evidenza di un macroadenoma ipofisario. Il paziente è stato sottoposto ad intervento con approccio oto-neurochirurgico per via endonasale e transfenoidale con asportazione della lesione sellare, previa rimozione dei polipi nasali e sfenoidali. La valutazione ormonale post-operatoria, eseguita ad uno, tre e sei mesi dall'intervento, ha mostrato una normalizzazione dei valori di IGF-1 ed una risposta fisiologica del GH alla somministrazione di glucosio. Il controllo neuroradiologico eseguito a tre e sei mesi dall'intervento chirurgico non ha mostrato segni di residuo/recidiva della lesione sellare né recidiva delle formazioni polipoidi asportate.

### **Conclusioni**

In alcuni acromegalici, i disordini respiratori rimangono misconosciuti per lungo tempo mentre in altri rappresentano la prima manifestazione della malattia. Appare plausibile pensare che il mancato controllo della poliposi nasale del paziente potesse essere in relazione all'acromegalia misconosciuta e che le deformazioni del massiccio facciale ed in particolare la deformazione ed allargamento del naso esterno possano aver reso difficoltosa la diagnosi differenziale tra acromegalia e Sindrome di Woakes.

## POST-PARTUM THYROIDITIS AND POST-PARTUM DEPRESSION - AN OVERLAP: TWO CASES REPORT.

---

*Francesca D'Agostino*\*, *Giovanni Giugliano*\*\*\*, *Luigi Pizza*\*, *Maria Rosa Pizzo*\*\*

\*Unità Operativa Salute Mentale – Sapri

\*\*Unità Operativa Medicina Interna – Presidio Ospedaliero dell'Immacolata – Sapri

### Introduction

Post-partum thyroiditis can be defined a sub-acute thyroiditis, self-limiting. It lasts no more than 6 months, with complete recovery. Rarely it leads to a chronic thyroiditis with persistent hyper or hypofunction (0.2%), so there are problems of differential diagnosis with Graves disease and chronic autoimmune thyroiditis. The post-partum thyroiditis differs from the De Quervain's sub-acute thyroiditis, because of the absence of pain, fever and absence of flogosi. Sometimes a mood disorder (depression) is the main symptom. Post-partum depression is a clinical condition often underestimated. If not diagnosed and not properly treated, may cause an inadequate mother-infant relationship. It causes also lack of child care, marital problems, chronic affective disorders, substance abuse, suicide, infanticide. Even without dramatic consequences the functioning of the mother-child dyad can be compromised.

### Methods

Authors describe two cases of differential diagnosis and different management of mood disorder in peripartum. The first one, M. A. 38, is a patient supposed depressed. She was non responder to antidepressant therapy. The psychiatrist ask endocrinologic visit in order to explore medical causes of depression. Effectively the patient was affected by post-partum thyroiditis, and mood disorder improve dramatically after endocrinologic therapy. The second case is F. B. 29, a patient supposed affected by post-partum thyroiditis. After treatment with L-thyroxine 100mcu/die there was not improvement of mood disorder. The endocrinologist suspect a specific mood disorder, confirmed by psychiatrist. Under fluvoxamine (200mg/die) depression improved in twenty days.

### Conclusions

Correct diagnosis, and appropriate therapy, are important for improving mother wellness and consequent child positive psychological and affective development.

In fact the children of depressed mothers show fewer interactions, facial expressions not serene, fewer positive behaviours. They have less vocalisations then children with a non depressed mother, and they smile less. The absence of normal relationship with mothers has obvious negative consequences on the development. Typically these children are more irritable and less active and sometimes develop childhood depression. In order to preserve the relationship between mother and child it is important to suspect the condition of depression in the mother, but also to suspect post partum thyroiditis in order to avoid unuseful psychopharmacological treatments.

## CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO CON LOCALIZZAZIONI SECONDARIE A COMPORTAMENTO METABOLICO E BIOLOGICO DIFFERENTE.

---

*AR Sorrentino*<sup>°</sup>, *E. Lovati*<sup>°</sup>, *L. Magnani*<sup>°</sup>, *B. Jemos*.§, *V. Perfetti*\*.

<sup>°</sup>UO Diabetologia ed Endocrinologia, § Chirurgia, \* Oncologia Medica- IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

La paziente giunge alla nostra attenzione per voluminoso gozzo multinodulare normofunzionante.

Gli accertamenti eseguiti a completamento diagnostico hanno documentato:

- elevati valori di calcitonina (8200 ng/ml) e di CEA;
- esame citologico del nodulo maggiore compatibile con K midollare.

La paziente ha quindi eseguito gli esami necessari per escludere una MEN e, a fine di stadiazione, TAC TB che ha mostrato, oltre al voluminoso nodulo tiroideo dx e linfonodi LC omolaterali, la presenza di nodulo polmonare sospetto. Per tale motivo, eseguiva PET TB con conferma della malattia localmente avanzata, ma assenza di captazione a livello polmonare (cT3, cN1, Mx). Data la rapida progressione della massa laterocervicale, si è provveduto a tiroidectomia totale e linfadenectomia latero-cervicale destra d'urgenza (EI: carcinoma midollare della tiroide; focale positività esclusivamente citoplasmatica del SSR2, stadiazione pT4, pN1b, Mx, malattia R2). In corso valutazione mutazione gene RET.

Nel post-intervento è stato eseguito Octreoscan, risultato positivo nel residuo di malattia locale. Ancora una volta negativa la lesione polmonare. La successiva biopsia sotto guida TAC è risultata tuttavia compatibile con lesione secondaria da K midollare ( pT4a, pN1b, pM1).

In conclusione, questo caso illustra come sia importante approfondire la natura delle lesioni sospette a distanza in corso di carcinoma midollare, anche quando queste presentino comportamento metabolico (FDG negativo) e biologico (octreoscan negativo) differente dalla malattia primitiva.

# **BONE AND PARATHYROID**

## RISK OF NEW VERTEBRAL FRACTURES IN ADRENAL INCIDENTALOMAS

---

<sup>1</sup>V. Morelli, <sup>1</sup>C. Eller-Vainicher, <sup>1</sup>AS. Salcuni, <sup>2</sup>F. Coletti, <sup>3</sup>L. Iorio, <sup>4</sup>G. Muscogiuri, <sup>4</sup>S. Della Casa, <sup>1</sup>P. Beck-Peccoz, <sup>2</sup>M. Arosio, <sup>3</sup>B. Ambrosi, <sup>1</sup>I. Chiodini.

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Cà Granda, <sup>2</sup>Osp. S. Giuseppe-Multimedica, <sup>3</sup>IRCCS Policlinico S. Donato Inst., Università degli Studi di Milano, Milano <sup>4</sup>Dip. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**Aim.** In patients with adrenal incidentalomas (AI), subclinical hypercortisolism (SH) has been associated with vertebral fractures and reduction of bone mass and quality. Spinal deformity index (SDI) has been proposed as a surrogate index of bone quality. The incidence of vertebral fractures in AI patients is unknown. In this prospective, multicenter study we aimed to evaluate in AI patients bone mass changes and vertebral fracture's risk.

**Methods.** In 104 patients (36 M, 68 F) at baseline, after 12 and 24 months pituitary-adrenal axis secretion and bone status were evaluated. We diagnosed SH in the presence of at least 2 out of urinary free cortisol (UFC) levels >70 µg/24h; serum cortisol levels after 1-mg dexamethasone (Dex) suppression test (1mg-DST) >3.0 µg/dL; ACTH levels <10 pg/mL in at least 2 out of 3 evaluations. On the basis of the presence of SH we divided patients into SH- and SH+ groups. We evaluated: bone mineral density (BMD) by Dual-energy X-ray Absorptiometry at lumbar spine and femoral neck; presence of vertebral fractures using the semi-quantitative visual assessment of spinal radiographs; SDI by summing the grade of deformity for each vertebra.

**Results.** At the end of follow-up SH+ patients (n=27) showed an higher prevalence of vertebral fractures (81.5 %) as compared to baseline (48.1%;  $P=0.021$ ), and a worsening of SDI ( $1.39\pm 2.83$  vs  $0.41\pm 1.44$ ;  $P=0.008$  respectively). The worsening of SDI was associated with the presence of SH regardless for age, gender, BMI, BMD, basal SDI and years since menopause (OR 11.92, 95%CI 4.0-35.5;  $P=0.001$ ). In SH- patients the prevalence of vertebral fractures was not statistically different between basal (29.9%) and the end of follow-up (36.4%). The incidence of new vertebral fractures was higher in SH+ than in SH- group (48% vs 13%,  $P=0.001$ ).

**Conclusion.** In AI patients SH increases the risk to develop new vertebral fractures over time.

## UN CASO DI IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO DA ADENOMA SINGOLO OCALIZZATO TRAMITE FDG-PET

---

**Diacono F**, PO SS. Annunziata TA; **Alemanno P**, Campus Bio-Medico Roma; **Alemanno I**, **Agrimi D**, ASL BR

### INTRODUZIONE:

L'iperparatiroidismo primario è una condizione clinica derivante da un'esagerata secrezione di PTH con conseguente ipercalcemia. Nell'85% dei casi è causato da un adenoma di una singola ghiandola paratiroidea. La diagnosi di IPTp è principalmente biochimica, basandosi sull'associazione di elevato PTH e ipercalcemia, mentre l'imaging ha assunto un ruolo sull'orientamento pre-operatorio. Il potere predittivo positivo di una localizzazione ecografica o scintigrafica è di circa il 90%, valore che si avvicina al 100% se vengono eseguite entrambe le metodiche. Inoltre, per confermare il dato ecografico è possibile ricorrere all'agobiopsia ecoguidata, associata al dosaggio di paratormone sul liquido di lavaggio dell'ago (FNA-PTH). L'impiego di TC e/o RM viene riservato ai casi di imaging di primo livello discordi e negativi, mentre, l'utilizzo della FDG-PET è ancora limitato dai costi e dall'esiguo numero di studi scientifici.

### CASO CLINICO

Sig.ra M.C., 62 anni, ipertesa, mastectomizzata per neoplasia mammaria in follow-up, affetta da tireopatia autoimmune in gozzo multinodulare. Si rivolge alla nostra attenzione per riscontro di ipercalcemia (11.8 mg/dl), ipercalciuria (402 mg/24 h) ed elevato PTH (169 pg/ml). Viene eseguito agoaspirato su sospetta formazione ipoecogena, omogenea, di circa 1.15 x 0.98 x 6 mm, al terzo medio posteriore del lobo tiroideo sinistro, verosimile paratiroide inclusa. L'esito citologico depone per "assenza di elementi tireocitari", eluato per PTH 10 pg/ml e Tg 2253 ng/ml.

Successivamente esegue scintigrafia paratiroidea con sestaMIBI, negativa per paratiroidi iperfunzionanti. Nel frattempo viene programmata TC collo, che è preceduta, su richiesta degli oncologi, da FDG-PET con diagnosi di "piccola area a discreto gradiente di concentrazione in corrispondenza del lobo sinistro tiroideo".

### RISULTATI:

La paziente viene sottoposta a tiroidectomia totale con paratiroidectomia sinistra.

Esame istologico: "Gozzo nodulare. Adenoma prevalentemente a cellule principali della paratiroide inferiore sinistra. Attualmente i valori di PTH e calcemia risultano nei limiti.

### CONCLUSIONI:

Questo caso clinico supporta l'eventuale utilizzo della FDG-PET nella localizzazione degli adenomi paratiroidi, laddove l'ecografia con PTH-FNA e/o scintigrafia non siano dirimenti per via di fattori che ne possono ridurre la sensibilità come: istologia "a cellule principali" dell'adenoma (30-40% di falsi negativi); ridotta proliferazione cellulare o attività dell'adenoma, iperplasia paratiroidea e ridotte dimensioni della lesione.

## VALUTAZIONE DELL'INTROITO ALIMENTARE DI CALCIO E VITAMINA D IN UN CAMPIONE DI BAMBINI RESIDENTI NELLA CITTÀ DI NAPOLI

---

V. Nuzzo<sup>1</sup>, C. Sepe<sup>2</sup>, A. Zuccoli<sup>1</sup>

UOC Medicina Interna<sup>1</sup>, UOC Malattie del Metabolismo<sup>2</sup>, PO San Gennaro ASL Napoli 1 Centro

Il calcio è uno dei maggiori componenti minerali del sistema scheletrico, la vitamina D lavorando in associazione ne incrementa l'assorbimento. Un introito alimentare adeguato di calcio e vitamina D è essenziale per una crescita corretta ed una adeguata mineralizzazione ossea. Negli adulti un basso introito di calcio e bassi livelli sierici di Vitamina D sono stati associati ad un incremento del rischio di fratture ossee. Pochi alimenti sono ricchi di vitamina D, per cui la principale fonte di tale metabolita è l'esposizione alla luce solare. La valutazione dell'introito alimentare di calcio, vitamina D e della esposizione alla luce solare sono fondamentali per la valutazione dello stato di salute del bambino. Pertanto, abbiamo effettuato il presente studio per valutare l'introito alimentare di calcio, vitamina D e delle abitudini di vita di una popolazione composta da 57 bambini in età scolare  $7.85 \pm 2.05$  anni (4-13 aa). In tutti i soggetti sono stati effettuati: anamnesi, esame obiettivo con valutazione dei dati antropometrici, questionario abbreviato di frequenza di assunzione di alimenti (FFQ), questionario di valutazione della esposizione alla luce solare e della attività fisica.

In 43 bambini (75.43%) l'introito alimentare giornaliero di calcio ( $695.14 \pm 245.39$  mg) era inferiore ai limiti raccomandati dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (LARN). Tutti i bambini evidenziavano al questionario una inadeguata assunzione giornaliera di vitamina D rispetto ai LARN ( $136.1 \pm 52.7$  UI). In 31 bambini (54.3%) si evidenziava una esposizione solare quotidiana inferiore ai 30 minuti.

Il presente studio ha evidenziato in una popolazione in età scolare della città di Napoli un ridotto introito alimentare di calcio e vitamina D ed una scarsa esposizione ai raggi solari. Ciò costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi in età adulta. In tale gruppo di soggetti è pertanto fondamentale la supplementazione della dieta con calcio e vitamina D come misura preventiva per contrastare gli effetti dello stile di vita.

## LIVELLI SIERICI DI FT3 NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

---

**C.G.Croce, F.Cesario, M.Pellegrino, C.Baffoni, F.Tassone, L.Gianotti, G.Magro, G.Borretta**

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

**Introduzione:** Molte malattie non tiroidee, acute e croniche sono associate a una ridotta concentrazione di T3 senza un parallelo incremento del TSH (sindrome da bassa T3). I meccanismi chiamati in causa e che sono alla base di queste alterazioni sono molteplici e solo in parte chiariti. Uno studio eseguito su una piccola serie di pazienti affetti da iperparatiroidismo primario (IPTP), aveva documentato ridotti livelli di T3 che incrementavano dopo intervento chirurgico, e una correlazione negativa di T3 con i livelli sierici di calcio. Questo rilievo venne interpretato dagli autori come una risposta adattativa di ridotto catabolismo con effetto favorevole sulla malattia di base.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare retrospettivamente la prevalenza della sindrome da bassa T3 nei pazienti affetti da IPTP e l'eventuale presenza di correlazione dei livelli circolanti di fT3 con parametri biochimici e manifestazioni cliniche della malattia.

**Metodi:** Abbiamo esaminato 174 pazienti con IPTP e senza disfunzione tiroidea subclinica o conclamata (età tra 18 e 88 anni; F/M=124/51; sintomatici/asintomatici: 80/95; PTH, media±DS: 194.69± 151 pg/ml; Ca 11.14±1.04 mg/dl). In tutti i pazienti sono stati misurati i livelli sierici di fT3 (fT3, 3.53 + 2.42 ng/ml).

**Risultati:** Bassi livelli di fT3 sono stati riscontrati in 3/175 ( 1.71%) pazienti. Non vi era alcuna differenza nei valori di fT3 tra soggetti con IPTP sintomatico o asintomatico ( p=0.48) né tra maschi e femmine (p=0.2). Nessuna correlazione significativa è emersa tra livelli di fT3 e markers di turnover osseo, 25OH D3, e densità minerale ossea (BMD) misurata con DEXA a livello di rachide, femore e radio.

**Conclusioni:** in questa ampia serie di pazienti affetti da IPTP, ridotti livelli di fT3 sono raramente osservati e non sono correlati con i parametri biochimici e clinici della malattia. Questi dati suggeriscono che nell'IPTP è improbabile un cambiamento dell'attività deiodasica; inoltre T3 non sembra influenzare l'effetto catabolico di PTH sull'osso.

## INDICI DI METABOLISMO FOSFORICO NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO ALLA DIAGNOSI.

---

*M. Pellegrino, F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni, F. Cesario, C.G. Croce, G. Magro, G. Borretta*

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

**Introduzione:** L'iperparatiroidismo primitivo (pHPT) influenza profondamente il metabolismo calcio-fosforico. I livelli serici e urinari di calcio sono utilizzati per la diagnosi e l'inquadramento clinico del paziente affetto da pHPT. Al contrario, la determinazione dei livelli serici o urinari di fosforo è di dubbia utilità clinica. Inoltre, la frequenza di anomalie degli indici di metabolismo fosforico nel pHPT è poco conosciuta, in particolare nella forma pauci-/asintomatica oggi più frequentemente diagnosticata. Scopo del presente studio è stato quello di valutare retrospettivamente gli indici di metabolismo fosforico nella nostra casistica di pazienti affetti da pHPT.

**Metodi:** in 290 pazienti consecutivi, affetti da pHPT [F/M= 214/76, Sintomatici / Asintomatici = 148/142; età (media ± S.D.): 59.0 ±13.7 aa., PTH=198.3±161.0 pg/ml; Calcemia = 11.2±1.2 mg/dl, eGFR (MDRD) = 91.9±31.49 ml/min] abbiamo valutato fosforemia (P), fosfaturia delle 24 ore (uP) e riassorbimento tubulare dei fosfati (RTP).

**Risultati:** nell'intera coorte di pazienti P (media±S.D.: 2.5±0.54mg/dl) è risultata inferiore alla norma (<2.5mg/dl) nel 54.3% dei casi. uP (media±S.D.: 563.0±355.8mg/24ore) è risultata superiore alla norma (>1300mg/24h) nel 2.9% dei casi. RTP (media±S.D.: 80.6±11.9%) è risultato inferiore alla norma (<80 %) nel 42.6 % dei casi.

P, Up e RTP non sono risultati significativamente differenti tra pazienti sintomatici e asintomatici, nè tra pazienti con e senza nefrolitiasi. I pazienti pHPT con bassi livelli di 25OHVitamina D (< 30) presentavano livelli di fosforemia significativamente ridotti (p< 0.016).

P e RTP sono risultati inversamente correlati ai livelli circolanti di PTH e Calcio; è inoltre emersa una correlazione positiva tra P e 25OHvitD (p<0.04).

**Conclusioni:** in una serie numerosa di pazienti pHPT, con ampia rappresentazione di forme asintomatiche, le alterazioni degli indici di metabolismo fosforico sono risultate relativamente poco frequenti e scarsamente informative sul piano clinico. I nostri dati sembrano dunque avvalorare la limitata rilevanza clinica della misurazione degli indici di metabolismo fosforico nel pHPT. L'impiego della fosforemia quale marker indiretto ed *unexpensive* di stato vitaminico D deve essere confermato da studi clinici prospettici e di intervento, in particolare nelle forme di pHPT non trattate chirurgicamente.

## QUANTITATIVE ULTRASOUND IN HIV INFECTED PATIENTS AS A SURROGATE MARKER OF EARLY BONE DAMAGE

---

*R. Cesareo<sup>1</sup>, Marocco R, Belvisi V, Del Borgo C, Tacconi L, Iozzino M, Masci C, Di Meo G, D'Achille M, Lichtner M, Mastroianni CM.*

Department of Internal Medicine, S. M. Goretti Hospital, Latina  
Sapienza University Polo Pontino, Latina

**Introduction:** Bone demineralization is a common metabolic disorder in HIV-infected patients, with a incidence greater than in general population of the same age and sex. The increasing age of HIV-infected individuals, HIV itself, antiretroviral therapy (ARV) and the presence of other concomitants factors could contribute to high prevalence of osteopenia and osteoporosis in this population. Usually bone mineral density (BMD) was assessed to monitor bone lost in HIV patients. Recent data showed that bone mineral quality (BMQ), assessed by a quantitative ultrasound (QUS) technique, could be used as a early marker of osteopenia and osteoporosis. There is a need for simple, reliable and low cost methods to identify and monitor early bone alterations not only in aged but also in young HIV patients.

**Objective:** to study the usefulness of BMQ for bone health assesement in a cohort of young HIV-infected adults by measuring the bone stiffness evaluated with calcaneal quantitative ultrasonography (QUS).

**Methods:** 29 HIV infected patients and 29 HIV negative healthy donors were matched for age, sex and classical risk factors for osteoporosis. Bone health was measured using classical dual energy x-ray adsorptiometry (DXA) of spine and hip and calcaneal QUS. Broadband ultrasound Attenuation (BUA) and Speed of Sound (SOS) and quantitative ultrasound index (QUI) or stiffness index (SI) were assessed by QUS calcaneus. CD4 nadir, actual CD4, HIV-RNA zenit, actual viral load, 25 Dihydroxy-vitamin D (chemiluminescent immunoassay), years of diagnosis, DR+ CD38+CD4+ and DR+ CD38+CD8+ lymphocytes. Nonparametric Mann-Whitney test and Spearman coefficient correlation were used.

**Results:** 14 males and 15 females were enrolled in cases and controls groups with a median age of was  $40 \pm 11$  years. A significant decrease of QUI was found in HIV infected patients ( $83.4 \pm 4.9$ ;  $99.7 \pm 2.5$   $p = 0.014$ ), with a correlation between QUI and DEXA Z-score. Interestingly no differences was found between the case and control group for Vitamin D levels, even if most of subjects showed a moderate or severe vitamin deficiency. Correlation analysis showed a significant correlation between QUI and age in the two groups. Inside HIV infected patients, bone stiffness was correlated with CD4 nadir cell counts ( $p=0.004$ ). No correlations were found with immune activation status and BMQ.

**Conclusions:** QUS parameters are closely related to the structural properties and elastic properties of bone, which can provide important information related to bone quality and bone strength. In HIV young patients could be useful for monitoring bone health and to identifying early signs of bone damage, also independently from VIT D levels. Further studies are needed.

## ADERENZA E PERSISTENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELLE PAZIENTI AFFETTE DA OSTEOPOROSI

---

***Renato Pastore\**; *Veronica Fabiano* °; *Maria Teresa Iannone* °**

\* UOC Endocrinologia

° Servizio di Bioetica

Ospedale S. Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

**INTRODUZIONE:** L'osteoporosi è una patologia multifattoriale che riconosce come meccanismo patogenetico fondamentale l'interazione tra substrato genetico e fattori di rischio. Si stima che l'osteoporosi, negli USA ed in Europa sia responsabile di 2,3 milioni di fratture all'anno. In Italia così come negli altri paesi occidentali, l'osteoporosi rappresenta una delle problematiche socio-sanitarie per l'elevato grado di disabilità e di mortalità ad essa collegate. Le fratture del femore prossimale, le fratture vertebrali e del polso costituiscono le conseguenze cliniche più rilevanti sia in termini di incidenza che di morbilità.

I fattori di rischio clinici sono condizioni che i pazienti presentano e permettono di identificare un gruppo di pazienti maggiormente suscettibili di incorrere in fratture. Attualmente sono disponibili algoritmi che, integrando vari fattori di rischio con o senza massa ossea (BMD) permettono di valutare il rischio di frattura (FRAX). L'obiettivo principale del trattamento dell'osteoporosi è rappresentato dalla riduzione del rischio di fratture. Per tale motivo è necessario innanzitutto adoperare trattamenti non farmacologici (dieta, esercizio fisico, stile di vita, evitando fumo ed alcol). Le terapie mediche si basano sui farmaci attualmente disponibili quali estrogeni, modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs), bifosfonati, ranelato di stronzio e dall'ormone paratiroideo (teriparatide e PTH 1-84).

**CONCLUSIONI:** Numerosi studi hanno evidenziato come l'aderenza alla terapia rappresenti un aspetto cruciale in una patologia cronica quale l'osteoporosi. In particolare l'aderenza include due concetti fondamentali: 1) compliance alle dosi ed alla via di somministrazione; 2) a persistenza alla durata del trattamento prescritto. Una bassa aderenza al trattamento farmacologico produce una riduzione dell'efficacia della terapia ed un successivo peggioramento del quadro clinico. Diversi studi hanno dimostrato che esiste una bassa persistenza dei pazienti al trattamento per l'osteoporosi, in particolare nelle terapie che prevedono l'utilizzo dei bifosfonati, la persistenza può variare nell'anno tra il 20 ed il 93%, con importante variabilità in funzione della modalità di somministrazione. I principali motivi per cui i pazienti abbandonano la terapia sono i riferiti effetti secondari e la via di somministrazione, mentre i medici attribuiscono la sospensione del trattamento alla mancata comprensione da parte del paziente dell'importanza della terapia.

Se l'accettazione dipende dalla percezione del problema, la compliance è maggiore in persone motivate e bene informate. Per questo diventa necessario ripensare il rapporto medico-paziente fornendo al medico gli strumenti per rispondere in modo sempre più efficace ai bisogni dei pazienti non solo dal punto di vista scientifico. E' indispensabile un dialogo continuo con i molti interlocutori del sistema, primi fra tutti proprio coloro che conoscono direttamente i bisogni dei pazienti; ciò mette in evidenza la necessità di politiche e strategie operative e formative, per promuovere una migliore e più ampia consapevolezza del percorso diagnostico e terapeutico che sviluppi un clima di fiducia reciproca e collaborazione vincolate a comportamenti trasparenti, eticamente corretti e socialmente responsabili.

## RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI ED IPERTIROIDISMO SUBCLINICO IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPENIA ED OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

---

*Renato Pastore\**; *Daniela Mentuccia\**; *Patrizia Borboni*<sup>°</sup>; *Angela Pavone*<sup>°</sup>; *Giuseppe Vancieri*<sup>°</sup>; *Laura Chioma*<sup>°</sup>; *Giovanni Vanni Frajese*<sup>^</sup>

\* UOC Endocrinologia, Ospedale S. Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

<sup>°</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Università di Tor Vergata, Roma

<sup>^</sup> Facoltà di Scienze Motorie e della Salute, Università degli Studi di Cassino (FR)

**INTRODUZIONE:** Il ruolo dell'ormone peptidico tirotropina (TSH) coinvolto nel processo rimodellamento osseo è stato recentemente enfatizzato. Alcuni studi hanno analizzato l'associazione tra status osseo e livelli di TSH e tiroxina libera (FT4) in donne postmenopausa dopo trattamento farmacologico prolungato per disturbi tiroidei se confrontati a controlli sani della stessa età. Elevati livelli di FT4 risultano associati ad una rapida riduzione della massa ossea (BMD) a livello del femore. Livelli elevati di TSH, al contrario, esercitano un effetto protettivo sull'osso, riducendo il rischio di fratture. Le variazioni fisiologiche osservate nello status tiroideo appaiono dunque relazionate alla BMD ed al rischio di fratture non vertebrali. Altri studi hanno riscontrato in donne in postmenopausa una ridotta BMD, simile a quella osservata in soggetti con tireotossicosi, sia sul collo del femore sia sul radio, segmenti ove c'è una maggiore percentuale di osso corticale, ma non a livello vertebrale. Donne in età fertile con ipertiroidismo endogeno subclinico secondario a nodulo autonomo, non presentano una significativa riduzione della BMD vertebrale, femorale e del tratto distale del radio rispetto ai controlli.

**METODI:** Sono state valutate 1487 donne in post-menopausa (età media  $65.47 \pm 9.94$ ), correlando i livelli plasmatici di TSH (0,3 - 4,2  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ ) con la prevalenza di fratture vertebrali, classificate mediante studio morfometrico. Le pazienti sono state selezionate per l'assenza di patologia tiroidea valutata mediante studi biochimici e strumentali.

**RISULTATI:** 587 pazienti erano affette da osteopenia (39.5%) ed 875 (58.8%) presentavano osteoporosi. Delle pazienti osteopeniche il 10% presentava fratture, mentre il 42,7% delle donne osteoporotiche ha manifestato episodi fratturativi. Inoltre le fratture vertebrali "maggiori" (>25%) erano presenti nell'11,4% delle pazienti con ipertiroidismo subclinico ( $\text{TSH} < 0.3 \mu\text{UI}/\text{mL}$ ) contro il 4% di quelle pazienti con  $\text{TSH} > 0.3 \mu\text{UI}/\text{mL}$  [percentuali complessivamente significative ( $p < 0.05$ )]. Il 35,2% delle pazienti con  $\text{TSH} < 0.3 \mu\text{UI}/\text{mL}$  presentava una morfometria vertebrale negativa, se comparata alla percentuale di quelle con valori di  $\text{TSH} > 0.3 \mu\text{UI}/\text{mL}$  (88%). In questo studio è stata osservata una correlazione tra ipertiroidismo subclinico e valori di t-score ridotti (correlazione, rho di Spearman è = 0.18,  $p < .001$ ).

**CONCLUSIONI:** i nostri dati suggeriscono che livelli bassi di TSH possono essere associati a fratture vertebrali in donne con osteopenia ed osteoporosi post-menopausale. L'eventualità, che vi possa essere una diminuzione della BMD nell'ipertiroidismo subclinico, potrebbe essere argomento per decidere se trattare o non trattare questi pazienti.

## PTH 1-84 DOPO 18 MESI DI TERAPIA IN DONNE CON OSTEOPOROSI SEVERA POST-MENOPAUSALE: EFFICACIA E RISULTATI

---

***Renato Pastore\**; *Daniela Mentuccia\**; *Patrizia Borboni* °; *Angela Pavone* °; *Giuseppe Vancieri* °, *Laura Chioma* °; *Giovanni Vanni Frajese* ^**

\* UOC Endocrinologia, Ospedale S. Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

° Dipartimento di Medicina Interna, Università di Tor Vergata, Roma

^ Facoltà di Scienze Motorie e della Salute, Università degli Studi di Cassino (FR)

**INTRODUZIONE:** L'efficacia delle terapie anti-osteoporosi è monitorata attraverso la valutazione delle variazioni dei livelli di densità minerale ossea (BMD), ma un ulteriore strumento per il monitoraggio dell'efficacia della terapia è rappresentato dalla misurazione dei livelli dei markers di turnover osseo (BTM).

**METODI:** Sono state analizzate le variazioni della BMD e la risposta dei livelli plasmatici dei BTM, monitorandone l'andamento dopo 6, 12 e 18 mesi, in 51 donne affette da osteoporosi post-menopausale severa (età media  $70 \pm 7.8$ ) □, trattate per 18 mesi con PTH 1-84 (100 mcg/die s.c.).

Sono stati registrati i livelli di osteocalcina (valori normali 9-46ng/ml) come indicatore di formazione ossea e  $\beta$ -Ctx (<730pg/ml) come marker di riassorbimento. La BMD è stata analizzata mediante DXA, a livello lombare e femorale prima e dopo il 18° mese di terapia anabolica, come indicato dalle linee guida per il monitoraggio dell'osteoporosi.

**RISULTATI:** Nelle 51 pazienti che hanno seguito il trattamento per 18 mesi, mentre i valori di calcemia si sono mantenuti nella norma (valori compresi fra , si è verificato un aumento statisticamente significativo del T-score a 18 mesi rispetto al basale sia a livello femorale ( $-2,30 \pm 0,80$ . basale e  $-2,00 \pm 0,72$  alla fine del trattamento,  $p=0,05$ , test di Wilcoxon) che lombare (basale =  $-3,19 \pm 1,09$  e  $-2,30 \pm 0,80$ , alla fine del trattamento,  $p=0,0001$ , test di Wilcoxon).

I valori di osteocalcina sono risultati aumentati, rispetto al basale, di 3,9 volte dopo 6 mesi di trattamento, hanno subito un ulteriore incremento dopo 12 mesi di terapia (4.8 volte) ed al 18° mese di trattamento ridotti ad un livello pari a 2,7 volte superiore al basale. Allo stesso modo, anche il livelli di  $\beta$ -Ctx hanno mostrato un analogo andamento: dopo 6 mesi di terapia, sono aumentati di 2,76 volte rispetto al basale, mantenendo tale trend a 12 mesi (2,66 volte) e con riduzione a 18 mesi, (1,8 volte rispetto al basale). Nelle pazienti studiate non sono state apprezzate incrementi significativi dell'uricemia ( $-3,7 \pm 1,1$  al basale,  $-3,9 \pm 0,9$  alla fine del trattamento).

**CONCLUSIONI:** I risultati ottenuti confermano l'efficacia del trattamento con PTH 1-84, testimoniata dall'incremento statisticamente significativo del T-score sia a livello lombare che a livello del collo femorale, oltre che dall'aumento di  $\beta$ -Ctx ed osteocalcina, indicatori dell'attività osteoanabolica. Tali markers possono essere affidabili nel monitoraggio terapeutico con PTH (1-84) a breve ed a lungo termine associati ad una ampia eterogeneità nella loro risposta terapeutica.

## CASE REPORT: UN OTTIMO RISULTATO (INATTESO?) DELLA TERAPIA CON TERIPARATIDE

---

***A. Santonati, D. Bosco, A. Spada***

A. O. San Giovanni Addolorata – Roma

La teriparatide è usualmente utilizzata nella terapia dell'osteoporosi con dimostrati risultati in termini di recupero della BMD a carico del rachide. Una paziente di 60 anni, affetta da gozzo nodulare e da osteoporosi, con T score colonna -3 ds e femore -1.3 ds, era stata trattata per un anno con alendronato e vitamina D. L'esame Rx morfometrico del rachide dorso-lombare all'inizio della terapia aveva mostrato il soma di D11 e D12 con morfologia a cuneo come da crolli vertebrali su base osteoporotica. Vista l'insufficiente risposta alla terapia e la persistenza del dolore si è deciso di trattare la paziente con teriparatide 20 mcg/die

Al termine dei 18 mesi di terapia previsti dalla nota 79 il controllo densitometrico ha evidenziato l'atteso recupero (MOC DEXA: T score colonna - 1.9 ds, T score collo femore -1.4 ds), mentre la radiografia morfometrica di controllo ha mostrato un netto recupero morfologico della struttura trabecolare e recupero quasi totale della compattezza corticale delle vertebre fratturate.

Se l'incremento significativo della componente trabecolare dell'osso è l'effetto più noto e atteso della terapia con teriparatide, prevalentemente a carico del soma vertebrale, e grazie al quale si spiega l'incremento della BMD e la riduzione del rischio di frattura, la ricostruzione della componente corticale dell'osso è un risultato meno frequente (in letteratura è previsto un incremento dell'osso corticale del 22%, generalmente una quota non evidenziabile all'esame radiografico), ma di particolare interesse perché in grado di ripristinare la fisiologica struttura dell'osso. Questi cambiamenti costituiscono infatti un'inversione delle alterazioni strutturali dell'osso osteoporotico e spiegano la marcata riduzione dell'incidenza di fratture osservata dopo trattamento con teriparatide.

## USO DEL CINACALCET NEL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO: NOSTRA ESPERIENZA

---

*M. Bono, D. Gucciardino, G. Lupo, V. Gersaci, P. Garofalo.*

U.O.C Endocrinologia. A.O.R. Villa Sofia-Vincenzo Cervello Palermo

Il Paratormone rappresenta l'ormone chiave della regolazione del bilancio del Calcio e del Fosforo nel nostro organismo. Per cause diverse una o più paratiroidi possono produrre un eccesso di Paratormone, anche se nella maggior parte dei casi si tratta di un adenoma (aumento di volume benigno della ghiandola). Si configura così l'Iperparatiroidismo primario, che determina aumento dei livelli ematici di Calcio, con conseguenze cliniche a carico di diversi organi (ossa, rene, muscoli e sistema nervoso). Fino a qualche anno fa il trattamento dell'Iperparatiroidismo primario era esclusivamente chirurgico, oggi il trattamento con cinacalcet ha cambiato significativamente l'aspetto prognostico e terapeutico di questa patologia, soprattutto per i pazienti che, per motivazioni diverse, non presentano indicazione alla chirurgia.

Presso il nostro ambulatorio negli ultimi 18 mesi sono afferiti 40 pazienti con diagnosi di Iperparatiroidismo primario, di cui 12 non presentavano indicazione chirurgica. Previa esecuzione degli esami necessari al monitoraggio della terapia i pazienti selezionati hanno iniziato cinacalcet alla dose di 30 mg/ due volte al dì. I pazienti hanno eseguito controllo clinico ed esami di routine inizialmente, dopo 1 mese, dopo 3 mesi, dopo 6, 12 e 18 mesi. Due pazienti hanno raggiunto la dose di 60 mg/due volte al dì.

Risultati: L'uso del cinacalcet ha determinato una drastica riduzione dei livelli di calcio, più modesto e tardivo della calciuria e dei livelli di paratormone, un aumento della fosforemia, un miglioramento della sintomatologia dolorosa muscolo-scheletrica riferita dal paziente. I pazienti non hanno presentato effetti collaterali, tranne una lieve nausea, peraltro transitoria. Conclusioni: Per l'efficacia e la tollerabilità dimostrata, il cinacalcet rappresenta una valida alternativa alla chirurgia nell'Iperparatiroidismo primario, per i pazienti che presentano difficoltà alla identificazione dell'adenoma o per i quali l'intervento chirurgico è, per diverse motivazioni, controindicato.

## TERAPIA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: CONFRONTO TRA APPROCCIO CHIRURGICO E TERAPIA FARMACOLOGICA

---

*Rosa Severino, Valeria Ramundo, Francesco Milone, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, Antongiulio Faggiano*

Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia molecolare e clinica, Università "Federico II", Napoli

**Introduzione:** L'iperparatiroidismo primario è tra i più comuni disturbi endocrini nella popolazione generale. Rappresenta inoltre la patologia endocrina che più precocemente e più frequentemente insorge nei pazienti affetti da sindrome MEN1. La terapia dell'iperparatiroidismo primario si fonda sulla paratiroidectomia. La terapia medica con cinacalcet è potenzialmente efficace nel controllo dei livelli ematici di PTH e calcio in pazienti con iperparatiroidismo. L'obiettivo di questo studio è confrontare l'approccio chirurgico con la terapia farmacologica in pazienti con iperparatiroidismo primario MEN1-correlato.

**Pazienti & Metodi:** 25 pazienti consecutivi di 11-59 anni di età affetti da iperparatiroidismo primario MEN1-correlato, in follow-up presso il Dipartimento di Endocrinologia tra il 1990 e il 2009, sono stati inclusi nello studio. In 13 dei 25 pazienti (52%) è stata praticata terapia chirurgica dell'iperparatiroidismo: 4 sono stati sottoposti a paratiroidectomia totale, 9 a tiroidectomia parziale (tiroidectomia subtotalo o adenomectomia). Dei 12 pazienti (48%) non sottoposti a terapia chirurgica, 9 sono stati trattati con cinacalcet.

**Risultati:** Tutti i pazienti sottoposti a paratiroidectomia totale hanno sviluppato ipoparatiroidismo, in nessuno di essi è stata osservata recidiva di iperparatiroidismo durante il follow-up. Tutti i pazienti sottoposti a paratiroidectomia parziale hanno manifestato recidiva di malattia. Dei 9 pazienti con recidiva post-chirurgica di iperparatiroidismo 7 sono stati successivamente trattati con cinacalcet. In totale, 16 pazienti con iperparatiroidismo primario sono stati trattati con cinacalcet. Al controllo a 6 mesi, in tutti i pazienti trattati sono stati osservati valori normali di calcemia e fosforemia e una riduzione dei livelli di PTH, mentre le dimensioni dell'adenoma paratiroideo sono risultate invariate alla valutazione ecografica.

**Conclusioni:** La paratiroidectomia totale è molto efficace nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario MEN1-correlato ma è sempre complicata da ipoparatiroidismo. La paratiroidectomia parziale risulta invece di scarsa utilità per la costante insorgenza di recidiva post-chirurgica di iperparatiroidismo. Il cinacalcet rappresenta una nuova e promettente terapia, efficace nella normalizzazione della calcemia e nella stabilizzazione della secrezione di PTH.

## TERIPARATIDE IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: CLINICAL EVIDENCE AND QUALITY OF LIFE

---

*Panico Annalisa, Lupoli Gelsy Arianna, Marciello Francesca, Sorrentino Daniele, Malgieri Simona, Iacono Daniela, Lupoli Giovanni*

Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica – Università degli Studi “Federico II” - Napoli

**AIM:** The aim of this study was to evaluate the effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] on bone mineral density (BMD) and on quality of life (QoL) in patients affected by severe osteoporosis.

**METHODS:** We selected two groups of patients (A and B) affected by severe osteoporosis (T-score  $\leq$  -2.5 at BMD analysis and 2 vertebral fractures at X-ray). Group A consisted of 42 women (mean age: 60 years) and was treated for 18 months with 20  $\mu$ g/day of teriparatide. Group B consisted of 38 women adequately matched for age, treated with biphosphonates 70 mg/week. All patients also assumed 1 g of calcium and 800 IU of Vitamin D3 daily. Serum concentrations of bone turnover markers (bone ALP, PINP and NTx), standard X-ray and BMD analysis (MOC DEXA) were assessed at the start of the treatment (T0) and after 18 months (T18). In order to compare outcome in perception of pain it was applied the Quality of Life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO).

**RESULTS:** In group A at T18 PINP levels increased of 127%; ALP levels of 65%; NTx levels of 110%. In group B at T18 PINP levels decreased of 74%; ALP levels of 41%; NTx levels of 72%.

After 18 months, in group A lumbar BMD increased of 12.4% and femoral BMD of 5.2%. In group B lumbar BMD increased of 3.8% and femoral BMD of 1.9%. Only a new vertebral fracture occurred in group A (2.4%), whereas 6 fractures occurred in group B (15.7%).

Teriparatide was generally well tolerated, the most common adverse effects were back pain worsening (14%) during the first month of treatment and nausea (10%). The most frequent side effect of biphosphonates was abdominal pain (23%).

The QUALEFFO revealed a significant improvement in the domain of activities of daily living (group A-27.3%; group B-11%), performed domestic jobs (A-29%; B-2.9%) and locomotor function (A-37.8%; B-11.5%).

**CONCLUSIONS:** In our experience the use of rhPTH in patients with severe osteoporosis offers a considerable protection against new fractures, increasing BMD, and improves notably the QoL.

## AN UNCOMMON NECK MASS

---

*R.Lai; F.Badessi; A.Delitala; G.Dore; L.Cumpostu G.Fanciulli; G.Delitala*

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica  
Università degli Studi di Sassari

### CLINICAL CASE

A 27-year-old Caucasian man was admitted on August 2010 to our Thyroid Clinic because of the sudden appearance of a painful left-side neck mass.

The patient's medical history was unremarkable.

Ultrasound scan revealed a 7 x 4 x 4.5 cm hypoechoic oval-shaped formation with well-defined margins in the left thyroid lobe.

Thyroid function tests, including triiodothyronine, thyroxin and thyroid-stimulating hormone were normal.

In the suspicious of an hemorrhagic thyroid cyst, fine needle aspiration biopsy was performed. Surprisingly, it revealed a crystal-clear fluid (65 mL), highly suggestive for a parathyroid cyst (PC). We performed a parathyroid hormone (PTH) assay in the fluid aspirate. PTH concentration was 200 pg/mL, being this value highly suggestive of the diagnosis of PC.

### DISCUSSION

PCs are rare clinical entities. It has been reported that they occur in 0.5% of parathyroid disease cases and represent approximately 1% of all cystic lesions of the neck.

These cysts commonly occur in the fourth and fifth decades of life. The inferior parathyroid glands are most commonly involved, with left-sided predominance.

PCs may be functional or non-functional, depending on their association with hypercalcemia.

In our patient, serum calcium concentration was 9.3 mg/dL (n.v. 8.4- 10.20), and PTH levels were 39 pg/mL ( n.v 15-54 ). PC was thus non-functional.

Fine needle aspiration under ultrasound (US) guidance, with cystic fluid assay for PTH levels represents the approach of choice for both diagnosis and the initial treatment, since this is safe, easy and repeatable.

Although surgical excision seems to be the treatment of choice for functioning PCs cysts, and in case of recurrence for non-functioning PCs, there are presently no international guidelines and/or recommendations for the PCs treatment and follow-up.

One month after the initial diagnosis, we performed a US scan: cystic size decreased, measuring 4 x 2 x 1 cm. Our plan is then to perform a monthly neck US and to recommend surgical excision only in case of recurrence.

## LE METASTASI OSSEE NEI TUMORI NEUROENDOCRINI: CARATTERIZZAZIONE CLINICA E PROGNOSTICA

---

*F. Milone<sup>1</sup>, H. Jann<sup>2</sup>, V. Ramundo<sup>1</sup>, R. Severino<sup>1</sup>, U-F. Pape<sup>2</sup>, G. Lombardi<sup>1</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, B. Wiedenmann<sup>2</sup>, M. Pavel<sup>2</sup>, A. Faggiano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi di Napoli "Federico II", ITALY

<sup>2</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Charité-Campus Virchow Clinic, University of Medicine, Berlin, GERMANY.

**INTRODUZIONE:** La reale incidenza delle metastasi ossee nei tumori neuroendocrini (NET) sembra essere sottostimata, poiché studi autoptici rivelano una frequenza più alta degli studi clinici (42% vs 6-13%). L'obiettivo dello studio è definire il profilo clinico-prognostico dei pazienti NET con metastasi ossee.

**PAZIENTI & METODI:** Tra i pazienti con NET in follow-up presso l'Ospedale Universitario Charité di Berlino dal 1991 al 2010, sono stati considerati tutti i pazienti con metastasi ossee. Sono stati analizzati l'istotipo, la sede di origine, l'attività funzionale, la sede delle metastasi ossee e delle altre metastasi, la sopravvivenza. La diagnosi delle metastasi ossee è stata effettuata mediante RMN della colonna vertebrale, Octreoscan, PET-Dotatoc.

**RISULTATI:** Sono stati identificati 56 pazienti NET con metastasi ossee. Il rapporto M:F era 25:31, età 56.7±10.3 anni, range 38-78 anni. La diagnosi era di carcinoma endocrino ben differenziato in 48 pazienti, carcinoma endocrino scarsamente differenziato in 8 pazienti. Il tumore primitivo era localizzato nel foregut nel 37% dei casi, nel midgut nel 40%, nell'hindgut nel 5%; la sede di origine del tumore era sconosciuta nel 18%. Tre pazienti non presentavano altre localizzazioni metastatiche a distanza, negli altri casi erano presenti metastasi epatiche in 51 pazienti, peritoneali in 11, polmonari in 5, pancreatiche in 3, mammarie, surrenaliche ed ovariche in 2, duodenali, pleuriche e cardiache in 1. La colonna vertebrale era sede di metastasi nel 75% dei pazienti, la pelvi nel 43%, le coste nel 32%, gli arti inferiori nel 32%, gli arti superiori nel 28 %, il cranio nel 18% e lo sterno nel 14%. Il 49% era affetto da sindrome endocrina funzionale. La sopravvivenza mediana era 68±7 mesi.

**CONCLUSIONI:** Questo studio descrive la più larga serie di pazienti con NET e metastasi ossee. I NET con metastasi ossee sono prevalentemente ad origine dal foregut e dal midgut ma il tumore primitivo rimane non identificato in circa un quinto dei casi. La presenza di metastasi ossee è quasi sempre concomitante a quella di metastasi epatiche e la colonna vertebrale è il segmento scheletrico più frequentemente coinvolto. La presenza di metastasi ossee non sembra influenzare in maniera significativa la sopravvivenza di questi pazienti.

## UNO STRANO CASO DI IPOCALCEMIA

---

***Rota C.A., Ianni F., Senes P., Castellino L., Ricciato M.P., Prete A., Di Donna V., Pontecorvi A.***

Divisione di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**INTRODUZIONE:** L'ipocalcemia è un'alterazione elettrolitica potenzialmente pericolosa per la vita, che richiede diagnosi e trattamento tempestivi. Cause frequenti di ipocalcemia sono l'ipoparatiroidismo, il deficit di vitamina D e le malattie renali. Più raramente l'ipocalcemia può conseguire a resistenza all'ormone paratiroideo o alla vitamina D, pancreatite acuta, metastasi ossee osteoblastiche, utilizzo di farmaci quali diuretici dell'ansa, antiepilettici, bifosfonati, aminoglicosidi. In letteratura sono descritti inoltre rari casi di ipocalcemia ed ipomagnesiemia associati ad uso di PPI.

**PAZIENTE E METODI:** Abbiamo recentemente osservato una paziente di 63 anni giunta in PS per parestesie diffuse e burning mouth syndrome. In anamnesi storia di esofagite da reflusso e recente IMA, in terapia domiciliare con bisoprololo, atorvastatina, clopidogrel e pantoprazolo. Gli esami ematochimici effettuati all'ingresso hanno mostrato severa ipocalcemia (5.7 mg/dl) ed ipomagnesiemia (0.7 mg/dl). I valori di albumina, creatinina, fosfatasi alcalina e lipasi sono risultati nella norma, con bassi livelli di 25OH-vitaminaD (10.3 ng/ml), PTH ai limiti alti (65.8 pg/ml) e ipocalciuria (4 mg/l). Durante il ricovero, nonostante la normalizzazione dei livelli sierici di vitamina D, calcemia e magnesiemia si mantenevano nei limiti di riferimento solo durante supplementazione con calcio gluconato e solfato di magnesio e.v.

**RISULTATI:** L'esclusione delle principali cause di ipocalcemia, insieme all'osservazione di valori calcemici nella norma precedenti all'introduzione in terapia del pantoprazolo, ci ha indirizzati a supporre una possibile relazione con l'uso di PPI. A conferma di tale ipotesi, la sostituzione del pantoprazolo con la ranitidina ha portato ad un progressivo incremento dei valori di calcemia e magnesiemia, fino alla sospensione della terapia supplementativa in circa due settimane.

**CONCLUSIONI:** L'ipocalcemia secondaria a farmaci è di riscontro comune in ambito ospedaliero e può essere facilmente misconosciuta per la coesistenza di comorbidità condizionanti il metabolismo del calcio. I meccanismi tramite cui i PPI inducono ipocalcemia ed ipomagnesiemia sono da ricondursi alla ridotta acidità gastrica che limita l'assorbimento del calcio, nonché ad una perdita intestinale di magnesio per compromissione del riassorbimento attivo. I PPI sono farmaci di comune impiego e il sospetto di alterazione elettrolitica da PPI deve essere considerato in ogni caso di inspiegabile ipomagnesiemia ed ipocalcemia, o in presenza di sintomi ad essi riconducibili.

## FOLLOW-UP E NECESSITÀ DI TRATTAMENTO DOPO TERAPIA CON TERIPARATIDE

---

***F.Scavuzzo<sup>1</sup>, D.Serino<sup>1</sup>, A.Tricarico<sup>2</sup>, G.Santè<sup>2</sup>, R.Volpe<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>U.O.Endocrinologia AORN Cardarelli Napoli

<sup>2</sup>Ortopedico ASL NA1 Centro

**Introduzione.** Il teriparatide, frammento attivo 1-34 dell'ormone paratiroideo, è un approccio terapeutico relativamente nuovo per il trattamento dell'osteoporosi severa postmenopausale in grado di stimolare l'attività osteoblastica. Scopo dello studio è stato valutare se dopo l'interruzione di uno schema terapeutico con teriparatide di diciotto mesi, molti benefici della terapia restano immutati nell'arco di 1 anno o se è necessario associare una terapia di mantenimento per prostrarli nel tempo.

**Metodi.** Lo studio ha preso in considerazione 42 donne in post menopausa (di età media 70,3aa) reclutate tra 2006 e 2008, che hanno concluso tre cicli semestrali di terapia con teriparatide alla dose di 20 mcg/die. Nessuna di queste pazienti ha presentato nuove fratture nel corso della terapia.

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi (21 per gruppo) omologati per tipo, qualità, e gravità delle fratture.

Ad un gruppo è stato somministrato Alendronato (1 cpr a sett da 70mg) mentre l'altro non ha ricevuto alcun trattamento attivo. Entrambe hanno ricevuto un supplemento di 500-1000 mg/die di calcio e di 400-800 UI/die di Vit.D.

Nel corso di un'osservazione a 6 e 12 mesi abbiamo valutato: 1) Quality of Life (con Mini-OQOL); 2) Back Pain (scala VAS); 3) Eventuale presenza di nuove fratture; 4) BMD.

**Risultati.** Alla fine dei dodici mesi la qualità della vita restava buona e sovrapponibile in entrambi i gruppi, mentre il back pain rivelava una lieve ma non significativa riduzione. Inoltre nessuno dei due gruppi aveva presentato nuove fratture mentre invece otto dei ventuno pazienti senza terapia presentavano un decremento dell'1,5% della BMD rispetto all'altro gruppo che non presentava alcuna riduzione di densità ossea.

**Conclusioni.** A tutt'oggi appare incerto quale trattamento dovrebbe essere dato e per quanto tempo ai pazienti dopo la sospensione di un ciclo di 18 mesi di terapia con teriparatide.

Dalla nostra sia pure limitata esperienza si evince che, a parte i benefici persistenti sul dolore e sulla qualità di vita, almeno per un anno non si evidenzia comparsa di nuove fratture indipendentemente dall'uso di altri presidi terapeutici mentre per quanto concerne la BMD appare invece evidente un calo comunque modesto nei pazienti che non hanno ricevuto una terapia adeguata di mantenimento rispetto ai trattati.

## IPOCALCEMIA SEVERA DOPO TRATTAMENTO CON ACIDO ZOLEDRONICO.

---

***Rota C.A., Locantore P., Castellino L., De Rosa A., Gallo F., Luotto V., Paragliola R.M., Pontecorvi A.***

Divisione di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

**INTRODUZIONE:** L'ipoparatiroidismo, complicanza della chirurgia tiroidea, prevede un trattamento con vitamina D e supplementazione di calcio, con periodico monitoraggio della calcemia. Uno dei possibili rischi della terapia è l'ipercalcemia iatrogena, che va prontamente trattata. Nell'ambito delle strategie terapeutiche dell'ipercalcemia (idratazione, furosemide, calcitonina, steroidi, dialisi) un utilizzo sempre più frequente hanno i bifosfonati, in particolare quelli a lunga durata d'azione (pamidronato, zolendronato).

**PAZIENTE E METODI:** È giunta alla nostra osservazione una paziente di 49 anni, con vomito, poliuria, stato confusionale e dolori diffusi. In anamnesi ipoparatiroidismo post-chirurgico (PTH: 3.8 pg/ml), in terapia domiciliare con calcitriolo 1 µg/die e calcio 2 g/die per os, senza recenti controlli della calcemia.

In pronto soccorso, riscontro di ipercalcemia grave (calcemia: 20.7 mg/dl; calcio ionizzato: 8.05 mg/dl) ed insufficienza renale (creatinina 4.2 mg/dl). La paziente, sospesa la terapia con calcio e vitamina D, è stata trattata con idratazione, furosemide ed acido zoledronico (4 mg e.v.), con progressivo miglioramento della funzione renale, riduzione della calcemia e rialzo della fosfatasi alcalina (FA: 1087 U/l). Dopo circa 10 giorni, comparsa di tetania e riscontro di ipocalcemia (5.2 mg/dl), resistente al convenzionale trattamento con calcio gluconato e.v. e calcitriolo. La terapia è stata adeguata sino ad un dosaggio massimo di calcitriolo 3 µg/die per os e calcio gluconato 12 fl e.v. (calcio elementare 1080 mg). Dopo un mese di trattamento la paziente ha presentato miglioramento dei livelli di calcemia (8 mg/dl, in terapia con calcitriolo 1 µg/die e calcio 3 g/die per os) e riduzione della FA (522 U/L).

**RISULTATI:** Il caso presentato descrive una possibile complicanza della terapia dell'ipercalcemia severa con bifosfonati a lunga durata d'azione. Infatti, il riscontro di severa ipocalcemia è dovuto al fenomeno della "hungry bone syndrome", caratterizzata da aumento del turnover osseo per effetto di inibizione dell'attività osteoclastica da parte del bifosfonato. Nella nostra paziente, la mancanza dell'azione antagonista del PTH nel mantenimento dell'omeostasi calcemica ha peggiorato l'ipocalcemia.

**CONCLUSIONI:** Pertanto, nella gestione dell'ipercalcemia iatrogena severa nell'ipoparatiroidismo, è consigliabile non utilizzare formulazioni di bifosfonati a lunga durata d'azione, ma optare per formulazioni ad emivita minore, onde evitare successive problematiche di gestione.

## LIFE-THREATENING HYPOCALCEMIA: ROLE OF THE ENDOCRINOLOGIST IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

---

Rossi M.<sup>a</sup> , Barbaro V.<sup>a</sup>, Marcucci G.<sup>a</sup>, Cecchi E.<sup>b</sup>, Giglioli C. <sup>b</sup> , Innocenti F. <sup>c</sup> , Guzzo A. <sup>c</sup> , Parenti G.<sup>a</sup>, Petrone L.<sup>a</sup>, Pupilli C.<sup>a</sup>, Forti G.<sup>a</sup> , De Feo M. L.<sup>a</sup>,

<sup>a</sup> Endocrinology Unit , <sup>b</sup> Subintensive care unit, <sup>c</sup> Emergency Department, Careggi Hospital and University of Florence, Florence, Italy

**Aim:** To describe our experience in the diagnostic approach to severe life-threatening hypocalcemia in the Emergency Department and the role of the endocrinologist.

### Case 1:

A 35 years-old woman was admitted for numbness and carpal spasms-breech. She underwent a total thyroidectomy for struma, a month before.

Severe hypocalcemia was detected (7.1 mg/dl, n.v. 8.2-10.7; ionized calcium 3.6 mg /dl, n.v. 4.3-5.3) associated with hyperphosphatemia (6.7 mg/dl, n.v. 2.5-5), low PTH levels (< 1 pM, n.v. 2-7.6), and low levels of 25 OH vitamin D (17 ng/ml, n.v. 30-100) and magnesium (1.7 mg/dl, n.v. 1.8-2.6).

*Diagnosis: post-surgical hypoparathyroidism and moderate vitamin D deficiency.*

**Case 2:** A 78 year-old man was admitted for malaise, tetany and prolonged episode of epigastric pain. He

underwent total thyroidectomy and laryngectomy with neck irradiation for a laryngeal neoplasia ten years before. Mild hypocalcemia (7.9 mg/dl) had been detected on routine exams and never treated. Laboratory tests revealed severe hypocalcemia (7.1 mg/dl, ionized calcium 2.49 mg/dl), hyperphosphatemia (5.7 mg/dl) and low levels of PTH (2.5 pmol/l) and magnesium (1.6 mg/dl). The echocardiogram showed anterior middle wall and anterior septum hypokinesia, consistent with acute myocardial infarction.

*Diagnosis: partial post-surgical and post-actinic hypoparathyroidism in a patient with acute myocardial infarction.*

### Case 3:

A 64 year-old man affected by small cell lung cancer and recently submitted to radiation therapy and chemotherapy (cisplatin, etoposide), was admitted for vomiting, edema of lower limbs and dyspnea.

Biohumoral exams showed hypocalcemia (7.0 mg/dl), normophosphatemia (3.6 mg/dl), severe hypomagnesiemia (0.7 mg/dl), 25-OH vitamin D deficit (6.9 ng/ml), and PTH in the medium-high range (5.9 pmol / L, nv 1.3-7.6). During hospitalization the patient experienced generalized spasm episodes that resolved with magnesium sulfate infusion.

*Diagnosis severe hypomagnesemia with functional iatrogenic secondary hypoparathyroidism.*

### Case 4:

A 87 years-old woman, was admitted for asthenia, nausea, emesis, arrhythmias. Severe hypocalcemia was detected (3.5 mg/dl; ionized calcium 2.69 mg/dl), hyperphosphatemia (9.4 mg/dl), inadequately normal serum PTH (8 pM), normomagnesemia, serum creatinine: 2.7 mg/dl, and severe 25-OH vitamin D deficit (< 5 ng/ml).

*Diagnosis: partial idiopathic hypoparathyroidism, associated with severe vitamin D deficiency in a patient with chronic renal failure exacerbation*

**Conclusions:** Hypocalcemia is not uncommon in clinical practice, although often of moderate degree. The underlying causes may be multiple, often associated, and the differential diagnosis can

## Abstract Collection

be troublesome. After initial intravenous calcium infusion, adequate therapy is urgently required, and the therapeutic options are strictly dependent on a correct diagnosis.

We propose a flow-chart for a quick practical diagnostic approach to patients with marked hypocalcemia in the Emergency Department.

## FORME INUSUALI DI IPERPARATIROIDISMO: DESCRIZIONE DI ALCUNI CASI

---

***R. Cesareo<sup>1</sup>, S. Rotunno<sup>1</sup>, M.G. Sannino<sup>1</sup>, M. Iozzino<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>U.O.C. Medicina Interna, Ospedale “S.M.Goretti”, Latina

<sup>2</sup>U.O.C. Radiologia, Ospedale “S.M.Goretti”, Latina

### **Introduzione**

Vengono di seguito descritti casi inusuali di iperparatiroidismo per i quali vi è ancora incertezza sul corretto iter terapeutico.

### **Metodi**

Paziente maschio di 54 anni. Affetto da ipertensione in trattamento farmacologico e ridotta tolleranza ai carboidrati. Riscontro nel 2002 di formazione nodulare solida ipoecogena di 12x8x6 mm di diametro, posta inferiormente al lobo tiroideo sinistro compatibile con paratiroide patologica. La scintigrafia con sestamibi risultava concordante con tale quadro descrittivo. Nel 2010 il paziente viene sottoposto a controllo ecografico che rileva aumento volumetrico della suddetta formazione nodulare e del diametro attuale di 20x12x8. I valori di PTH, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, 25-OH vitD, calcio urine 24 e ormoni tiroidei sono sempre risultati nella norma. L'esame citologico con FNAB rileva assenza di tireociti e di colloide ed il dosaggio intranodulare del PTH evidenzia valori di PTH elevati (1800 pcg) che sembrano confermare quadro di “iperparatiroidismo non secernente”.

Altri 6 pazienti (4F e 2M; età media 58 aa) risultano invece affetti da iperparatiroidismo normocalcémico con valori di PTH alterati (media 112 pcg/ml) e valori di calcemia fosforemia, 25-OH vitamina D e calciuria nella norma. I pazienti sono stati sottoposti a DEXA femorale e lombare che ha rilevato quadro di normalità in sede lombare e di osteopenia in sede femorale. L'esame DEXA ha evidenziato osteoporosi femorale in una paziente e l'esame morfometrico vertebrale ha rilevato una frattura da fragilità ossea in un altro paziente.

I test di imaging (ecografia regione del collo e scintigrafia con sestamibi) sono risultati negativi per 5 dei 6 pazienti esaminati mentre un paziente ha presentato quadro ecografico compatibile con paratiroide patologica confermato dalla positività del dosaggio intranodulare del PTH (1200 pcg) pur in assenza di visualizzazione con la scintigrafia tiroidea con sestamibi.

### **Conclusioni**

Non vi sono a tutt'oggi delle evidenze scientifiche forti sul corretto indirizzo terapeutico dei casi sopra riportati. In particolare ci sono scarsi dati su quale sia la corretta indicazione nel caso di riscontro di incidentalomi paratiroidi non secernenti ma in progressivo e significativo aumento volumetrico. Le indicazioni poste dall'ultima consensus conference sull'iperparatiroidismo si riferiscono alla variante subclinica ma non vi sono ancora pareri univoci sulla variante normocalcémica ed ancora meno forti sono le evidenze quando nel contesto di un iperparatiroidismo normocalcémico il paziente presenti osteoporosi o fratture da fragilità ossea caratteristiche queste per le quali, se il paziente risulta affetto da iperparatiroidismo subclinico, viene posta l'indicazione all'intervento chirurgico.

## IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO: NON SOLO SUB-CLINICO

---

**F. Burzelli** °, **R. Macaluso** °, **E. Sacco** °, **C.Conti**\*, **A. Ciampini**\*, **S. Carletti**\*, **C. Giammartino** °

° Struttura Complessa di Endocrinologia, \* Struttura Complessa di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera S. Maria - Terni

**Introduzione:** L'iperparatiroidismo primitivo è diagnosticato sempre più frequentemente. Nella maggior parte dei casi è in forma sub-clinica con alterazioni di tipo biochimico o, al più, associata a calcolosi delle vie urinarie. Noi presentiamo un caso di iperparatiroidismo conclamato, verosimilmente legato ad una tardiva diagnosi.

**Case report:** Il Paziente di 62 anni è affetto da circa cinque anni da ipertensione arteriosa sistemica, reflusso gastro-esofageo, litiasi renale con coliche renali ricorrenti. Si reca al Pronto Soccorso per la persistenza, da circa due mesi, di deambulazione atassica con associato disturbo dell'equilibrio. Vi era stato un progressivo peggioramento nelle ultime due settimane. Nell'UO di Neurologia, dove viene ricoverato, esegue una RMN del tratto cervico-dorsale della colonna vertebrale che evidenzia la presenza, a livello del soma D4, di tessuto sostitutivo con estensione pre e paravertebrale, invadenza dello spazio rachideo e corridoi radicolari D3 e D4 con infiltrato epidurale dal passaggio cervico-dorsale fino al tratto medio-toracico; pressochè tutte le vertebre presentano una disomogenea alterazione del segnale come per sostituzione del grasso midollare. Viene eseguita una TC Total Body che, oltre all'ampia lesione litica del soma in D4, evidenzia una dilatazione delle vie biliari intra ed extra epatiche, una dilatazione del Wirsung con atrofia e calcificazioni multiple del pancreas come da pancreatite cronica, cisti renali bilaterali con litiasi intracaliceale del rene sx e lo scheletro appare con aspetto "tarlato". Il paziente viene quindi sottoposto, in urgenza, ad intervento di laminectomia decompressiva di D4 e parziale di D3. All'esame istologico il reperto è compatibile con lesione ossea pseudotumorale in corso di iperparatiroidismo. Viene quindi richiesta una consulenza endocrinologica per l'inquadramento della "verosimile" patologia paratiroidea. Vengono quindi evidenziati ipercalcemia (10,7mg/dl), fosforemia ai limiti bassi della norma (2,6mg/dl) ed un incremento del PTH (923 pg/ml). L'ecografia paratiroidea mostrava una formazione ovoidale ipoecogena compatibile con ghiandola paratiroidea e la scintigrafia paratiroidea ne confermava la presenza. Lo screening per la MEN I era negativo. Il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico. La ghiandola paratiroidea inferiore destra aveva dimensioni di 40x20mm. Normalizzazione, nel post-operatorio, della calcemia e dei livelli di PTH.

**Conclusioni:** L'iperparatiroidismo sub-clinico rappresenta un condizione diagnosticata con crescente frequenza. Tuttavia però, anche quadri clinici sospetti, come la calcolosi delle vie urinarie recidivante, possono essere sottovalutati consentendo la progressione della malattia con la comparsa di quadri clinici conclamati.

## VALUTAZIONE DEL METABOLISMO OSSEO IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA.

---

*Vuolo L<sup>1</sup>, Zincarelli C<sup>2</sup>, Carnovale V<sup>2</sup>, Guerra E<sup>1</sup>, Contaldi P<sup>1</sup>, Rubino M<sup>1</sup>, Colao A<sup>1</sup>, Rengo F<sup>2</sup>, Di Somma C<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, AOU Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, AOU Federico II, Napoli

**Introduzione:** La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva causata da una mutazione del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), codificante per una proteina di trasporto del cloro e del sodio. Lo squilibrio ionico che ne deriva causa l'insorgenza di gran parte delle gravi manifestazioni cliniche della malattia. La FC è la malattia genetica ereditaria mortale più comune nella popolazione caucasica (1/3000 nati). Un esteso studio del 2007 condotto dalla "US FC Foundation" riportava una prevalenza di malattia ossea nel 21% dei pazienti, con una percentuale di fratture da fragilità pari allo 0.5%, ma tali dati sembrano sottostimarne la reale incidenza. Inoltre, molteplici fattori determinano insufficienti livelli di 25OHvitaminaD (25OHD) nei pazienti con FC. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli di 25OHD e lo stato minerale osseo in 100 pazienti con FC ( 53 F, 47 M; età 29±8 anni).

**Metodi:** In tutti i pazienti sono stati effettuati: dosaggio dei livelli sierici di 25OHD mediante chemiluminescenza, mineralometria ossea computerizzata (MOC) con metodica DEXA, morfometria vertebrale mediante esame radiografico standard del rachide dorso-lombare.

**Risultati:** soltanto 39 pazienti (39% dei casi) presentavano valori di 25OHD nella norma (>30ng/ml). In 61 pazienti (61% dei casi) venivano riscontrati bassi livelli di 25OHD, in particolare: in 14 casi risultava un deficit di 25OHD (<10 ng/ml), in 47 casi risultava un'insufficienza di 25OHD (valori compresi tra 10 e 20 ng/ml). La MOC DEXA mostrava osteoporosi nel 15% dei casi, osteopenia nel 28% dei casi, valori normali nel 57% dei casi. Inoltre 9/10 (90%) pazienti sottoposti a radiografia del rachide presentavano fratture vertebrali da fragilità. I livelli di 25OHD non erano correlati con il T- e Z- score né a livello del rachide lombare né a livello femorale (p=0.431; p=0.487; p=0.629; p=0.849, rispettivamente).

**Conclusioni:** I nostri risultati, rispetto ai dati già presenti in letteratura, mostrano nei pazienti con FC una maggiore incidenza di deficit di 25OHD, di osteoporosi e di fratture da fragilità. In tali pazienti è pertanto indicata una supplementazione adeguata con analoghi della vitamina D associata al trattamento precoce dei casi di osteoporosi con farmaci antiassorbitivi.

**MISCELLANEOUS**

## MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE MANAGEMENT OF A MALIGNANT RELAPSING PHEOCHROMOCYTOMA.

---

*L.Foppiani<sup>1</sup>, P.Bianchi<sup>2</sup>, A.Piccardo<sup>2</sup>, G.Hanau<sup>3</sup>, M.Cabria<sup>1</sup>, M.Filauro<sup>4</sup>, A.Arlandini<sup>4</sup>, P. del Monte<sup>1</sup>, G.Villavecchia<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Endocrinology, <sup>2</sup>Nuclear Medicine, <sup>4</sup>Surgery, Galliera Hospital, Genoa, Italy, <sup>3</sup>Pediatric Oncology Gaslini Hospital, Genoa, Italy.

**Introduction:** the risk of cancer recurrence is often high despite presumption of complete resection at the time of initial surgical management, and occult disease may remain undetected or not be resected by a second standard surgery. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT is an established method for detecting sites of occult tumoral disease and is widely used in surgical planning. Nevertheless, it is difficult to localize intraoperatively and verify the complete resection of tumors that have been previously detected by PET/TC. We propose a combined multidisciplinary approach which included an innovative <sup>18</sup>F-FDG gamma probe and an intraoperative ultrasonography.

**Methods:** a 23-year-old female, who in her childhood had been operated for bilateral pheochromocytoma and retroperitoneal recurrence and treated with <sup>131</sup>I-MIBG, presented 8 years after last surgery with both increased blood pressure and 24-h-urinary norepinephrine levels. The patient was on replacement therapy with hydrocortisone 15 mg/day. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT showed four large abdominal lymph-nodes suspect for disease recurrence, which were confirmed by <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT.

A few days before surgery the patient was put on therapy with doxazosin followed by atenolol. Hydrocortisone iv was administered before and during surgery. The patient also underwent pre-operative injection of <sup>18</sup>F-FDG. One hour after injection, a pre-operative <sup>18</sup>F-FDG/CT and coregistrated diagnostic CT were obtained. One hour later, intraoperatively, all tumoral sites were localized using PET/CT surgical planning and ultrasonography. Additionally, the <sup>18</sup>F-FDG activity was detected by hand-held gamma probe after normal background tissue recording. The probe helped in assisting tumor resection and in the assessment of the extent of surgical resection.

**Results:** four lymph-nodes were removed and pheochromocytoma metastases were confirmed at histology. Blood pressure and 24-h-urinary catecholamine levels normalized after surgery and were still normal at one-year follow-up. The control <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT was negative.

**Conclusions:** immediate pre-operative PET/CT imaging combined with intra-operative ultrasonography and <sup>18</sup>F-FDG probe can be used to identify tumoral target and verify its complete resection. This approach for oncologic surgery may positively impact upon long-term patient outcome.

## BRONCHOPULMONARY CARCINOIDS: LONG-TERM OUTCOME IN A CLINICOPATHOLOGIC AND MIB-1 LABELING STUDY OF A SINGLE-INSTITUTION SERIES OF ITALIAN PATIENTS.

---

*Daniele Muser<sup>1</sup>, Carlo Alberto Beltrami<sup>4</sup>, Piernicola Machin<sup>4</sup>, Annamaria Mazzolini<sup>1</sup>, Angelo Morelli<sup>2</sup>, Maria Antonietta Pellegrini<sup>1</sup>, Stefano Pizzolito<sup>3</sup>, Giovanni Talmassons<sup>2</sup>, Laura Tonutti<sup>1</sup>, Alessandro Purinan<sup>1</sup>, Franco Grimaldi<sup>1</sup>*

Endocrinology and Metabolism Unit<sup>1</sup>, Cardiopulmonary Department<sup>2</sup>, Anatomic Pathology Unit<sup>3</sup>, Department of Pathology<sup>4</sup>, University Hospital Udine

**Background:** The histological distinction between typical and atypical bronchopulmonary carcinoids is based on mitotic activity and presence of necrosis, but at the individual patient level, none of these features gives a reliable prediction of the clinicopathologic outcome.

**Aim of the study:** To evaluate the expression of the proliferating antigen MIB-1 as a potentially better indicator to classify carcinoids into two clearly distinct histological and clinical groups.

**Patients and Methods:** The long-term postsurgical outcome of a single-institution series of 90 radically treated bronchopulmonary carcinoids was correlated with the tumor characteristics assessed by combining conventional histology with a panel of immunohistochemical markers exploring cell differentiation (chromogranin, NSE) and cell turnover (MIB-1). Tumor features were all obtained by serial sections of paraffin-embedded samples stained with H&E and with immunohistochemistry for MIB-1 and independently assessed by two pathologists.

**Results:** 61 (67.8%) carcinoids were assessed as typical (TC) and 29 (32.2%) as atypical (AC). The mean follow-up was of 8.3 years (range: 0-18; median: 8). All cases expressed neuroendocrine markers. At univariate analysis, tumor recurrence [n=24:12/61 TC (19.7%), 12/29 AC (41.4%)] correlated significantly with the carcinoid histotype (P = 0.035), tumor dimension (P=0.011), mitotic index (P = 0.017), MIB-1 expression (P = 0.020), and synchronous node metastasis (P = 0.050). All these potential prognostic variables were tested with Cox multivariate analysis that only confirmed MIB-1 expression (P=0.009) as independent predictor of disease recurrence. The best cut-off for MIB-1 expression (calculated by receiver operating characteristic curves) discriminating recurrent versus non recurrent tumors was 4% (sensitivity 79.2%; specificity 84.7%; area under curve 0.86). By stratifying the patients according to this cut-off, significant differences emerged in the patients' disease-free survival (log-rank test P< 0.0001).

**Conclusions:** MIB-1 expression was found to accurately separate carcinoid tumors into two well-distinct histo-prognostic categories with important clinical implications (identify high recurrence risk patients for whom adjuvant chemotherapy could be proposed). MIB-1 score seems to be a better predictor of survival and recurrence than the mitotic count combined with the evaluation of the presence of necrosis (as used in the last WHO classification).

## UN RARO CASO DI SIADH DA AMIODARONE

---

*M.Colombo, S.Bonfadini, M.Volpe, A.Belotti, M.Rondinelli, M.Capra, G.Mancia*

Clinica Medica Ospedale San Gerardo Monza, Università Milano Bicocca

### **Introduzione**

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) è una delle principali cause di iponatriemia normovolemica nei pazienti ospedalizzati. L'eziopatogenesi è varia, talora iatrogena.

Si segnala un caso verosimilmente attribuibile ad amiodarone, farmaco la cui implicazione nella genesi della SIADH è stata sinora raramente descritta.

### **Anamnesi ed esami**

Maschio 78enne iperteso, cardiopatico-ischemico, portatore di ICD, ipotiroideo; da alcuni mesi ipertransaminasemia.

Terapia domiciliare: carvedilolo, indobufene, losartan, clonidina, levotiroxina, rosuvastatina, amiloride, amiodarone.

Nel marzo 2010 accesso in PS per lipotimia. Riscontro di iponatriemia 128mEq/l, ipocloremia 91mEq/l, osmolarità plasmatica 267mOsm/Kg, urinaria 332mOsm/Kg. Posta indicazione a sospensione amiloride.

Dopo un mese comparsa di astenia ingravescente e rallentamento ideomotorio. Agli esami severa iponatriemia 111mEq/l, ipocloremia 75mEq/l; peggiorata l'ipertransaminasemia con autoimmunità e virologia epatica negativa. Ipoosmolarità plasmatica 233mOsm/kg, osmolarità urinaria 444mOsm/kg, natriuria 60mEq/24ore, uricemia 1,2mg/dl, azotemia 21mg/dl. Non segni clinici di ipo-ipervolemia. ADH non soppresso 1,2pg/ml. Risultavano pertanto osservati i criteri diagnostici per SIADH.

Nella norma la funzionalità surrenalica e ben compensata la tiroidea.

TAC totalbody, EGDscopia, colonscopia escludevano neoplasie occulte, lesioni cerebrali vascolari o traumatiche.

Biopsia epatica suggestiva per epatite cronica severa con riattivazione focale di origine tossico-farmacologica. Escluso sovraccarico marziale e di rame.

### **Decorso**

Nel sospetto di epatotossicità veniva subito sospeso amiodarone ed impostata restrizione idrica e supplementazione con NaCl e.v. ottenendo graduale correzione della natriemia, con completo recupero neurologico. Alla sospensione della terapia infusiva con ripresa del normale introito alimentare-idrico la natriemia e l'osmolarità si mantenevano nel range di normalità.

Al controllo a 3 settimane asintomatico con obiettività neurologica negativa; nella norma elettroliti e transaminasi.

### **Conclusioni**

L'esclusione di altre possibili cause e l'andamento clinico-ematochimico sembrano suggerire che la terapia antiaritmica con amiodarone possa essere stata responsabile oltre che della epatotossicità, anche dell'inappropriata secrezione di ADH.

Nei rari casi precedentemente descritti tale effetto si manifestava durante il carico iniziale; nel caso da noi osservato, invece, si è presentato dopo anni di terapia, in concomitanza ad epatotossicità da accumulo, suggerendo un possibile diverso meccanismo patogenetico dalla SIADH da amiodarone.

## DUE CASI DI LINFOADENOPATIE ATIPICHE DIAGNOSTICATE IN AMBITO SPECIALISTICO ENDOCRINOLOGICO

---

***Alemanno I.\**, *Agrimi D.\**, *Diacono F.\*\**, *Alemanno P.\*\*\**,**

\*Ambulatorio di Endocrinologia, DSS Mesagne, ASL BR; \*\*U.O.C. Endocrinologia, SS Annunziata, TA;

\*\*\*Campus Bio Medico, Roma

### INTRODUZIONE

L'ecografia gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale delle linfadenopatie sottomandibolari, laterocervicali (LC), ascellari e inguinali e nella selezione dei linfonodi da approfondire con biopsia escissionale o agoaspirazione (FNAc).

Le cause di linfadenopatia LC, come ascellari, sono, neoplasie a parte, infezioni, quali faringiti batteriche, ascessi dentari, otiti, mononucleosi, CMV, tubercolosi, toxoplasmosi oppure più raramente malattia di Kikuchi, sindrome di Castlemann, patologie reumatiche sistemiche, sarcoidosi e reazioni simil-sarcoidosiche.

**CASO 1:** ragazzo di 15 anni, seguito per ipotiroidismo autoimmune, presenta episodio virale con associato esantema e linfadenopatia LC ed ascellare. All'ecografia del collo: "Quadro compatibile con tiroidite cronica, in assenza di lesioni nodulari. A livello LC bilateralmente linfonodi ovalari (RI > 1.5), ilo apprezzabile, polo vascolare conservato".

Si esegue una linfadenectomia ascellare destra, il cui esame istologico risultava diagnostico per "linfadenite necrotizzante di Kikuchi" (linfadenite necrotizzante senza infiltrazione granulocitaria neutrofila), con la seguente caratterizzazione microscopica ed immunohistochimica "presenza di grandi cellule CD3 e CD4+ con abbondanti istiociti CD68/PGM1+ e MPO+".

**CASO 2:** donna di 79 anni. In anamnesi patologica operata per "cisti" pancreatica all'età di 26, con esito istologico non specificato, epatopatica. Presenta tumefazione della regione LC, da circa 1 mese, ben apprezzabile clinicamente a livello del terzo medio-superiore della regione LC destra. Gli esami ematochimici risultavano nei limiti. All' ecografia del collo "al terzo medio del lobo destro area anecogena, omogena, di 0.4 ml di volume. Al III livello LC destro presenza di area tondeggianti del diametro di 2 x 1.5 cm (RI 1,33), ipoecogena, con trama iperecogena interna accentuata e polo vascolare conservato. Si eseguiva FNAc del linfonodo, dal quale emergeva il sospetto diagnostico di sarcoidosi o reazione simil sarcoidosica.

### CONCLUSIONI

L'esame ecografico, divenuto elemento integrante della pratica clinica dello specialista endocrinologo, spesso pone il dilemma clinico delle linfadenopatie loco regionali superficiali. Vista l'elevata prevalenza delle diagnosi non correlate a neoplasie endocrine, una conoscenza accurata della diagnostica differenziale e degli aspetti ecografici delle catene linfonodali superficiali è divenuta fondamentale per l'endocrinologo ecografista per poter iniziare un corretto iter diagnostico-terapeutico.

## LONG-TERM MORPHOLOGICAL, FUNCTIONAL AND CLINICAL FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS.

---

*Paganini E<sup>1-2</sup>, Coletti F<sup>1-2</sup>, Guabello G<sup>1</sup>, Morelli V<sup>2-3</sup>, Montefusco L<sup>1-2</sup>, Dolci A<sup>1-2</sup>, Chiodini I<sup>2-3</sup>, Arosio M<sup>1-2</sup>.*

<sup>1</sup>Osp. S.Giuseppe, Gruppo Multimedica, Milano, <sup>2</sup>Dpt. Scienze mediche, Università degli Studi Milano,

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Cà Granda, Milano.

**Aim.** To evaluate long term natural history and morphological, functional and clinical outcome in adrenal incidentalomas (AI).

**Methods.** 22 patients (17 F and 5 M, age 61.4±11 years) with AI were evaluated at baseline and after 68±11 months by morphological, hormonal, metabolic and clinical evaluation. Subclinical Hypercortisolism (SH) was diagnosed in the presence of at least 2 of the following: urinary free cortisol > 80µg/24h, ACTH < 10pg/ml, and cortisol after 1 mg dexamethasone suppression test > 1.8µg/dl.

**Results.** No significant variations in mean mass size was found between baseline (2±0.9 cm) and follow-up (FU) (2.1±1.0 cm), although in 23% of patients mass actually increased more than 0.5 cm, while in 23% decreased. SH was found in 23% at baseline and 27% at FU: 3 patients had the diagnosis confirmed at FU, while in 3 SH appeared de-novo. Nobody developed overt Cushing's syndrome, primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma and/or malignancy. At FU, as compared to SH- patients, SH+ subjects have a significantly higher prevalence of dyslipidemia (100% vs 50%, respectively,  $P<0.05$ ), metabolic syndrome (100% vs 31.3%, respectively,  $P<0.01$ ), a significantly higher BMI (35.28±8.11 vs 27.29 ±4.93 kg/m<sup>2</sup>, respectively,  $P<0.05$ ), larger waist circumference (111.5±22.33 vs 89.97±14.43 cm,  $P<0.05$ ), and a significantly larger incidentaloma's mean diameter (3.13±0.72 vs 1.66±0.79 cm,  $P<0.001$ ).

SH at baseline was found to be predictive of blood pressure control worsening (OR= 29.4 IC95%=1.0-83.7,  $P< 0.05$ ) regardless for diameter of adenoma, BMI, age, disease duration, presence of complication at baseline; diameter at baseline was predictive of metabolic impairment (glycemic control worsening, OR=5.95, IC95%=1.2-29.8,  $P<0.05$ ; metabolic syndrome development OR=5.43, IC95%=1.0-27.9,  $P< 0.05$ ) and of SH development ( $P<0.05$ , OR=5.92, IC95%=1.2-29.6), regardless for BMI, age, disease duration, presence of complication at baseline and SH.

**Conclusions.** Mass enlargement occurs frequently in AI during a long term FU, without overt endocrine oversecretion development, but with a significant worsening of the metabolic parameters. Further prospective studies are needed to establish the long-term outcome of such patients, especially for metabolic status and their relationship with endocrine function.

## ESPRESSIONE DI FATTORI DI TRASCRIZIONE E DI DIFFERENZIAZIONE NEI TUMORI ENDOCRINI DEL TRATTO GASTROENTERICO

---

*Villa VV\**, *Albarello L†*, *Franchi GM\**, *Dolcetta Capuzzo A\**, *Manzoni MF\**

\* Unità Tumori Endocrini, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica; † Dipartimento di Anatomia Patologica, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano

**Introduzione:** i tumori endocrini gastro-intestinali (GI-NETs) sono classificabili prognosticamente sfruttando diversi parametri, tra cui localizzazione anatomica, dimensioni, invasività, aspetto architetturale, indici proliferativi, atipia cellulare, metastasi a distanza e dedifferenziazione cellulare. Scopo principale di questo studio è quantificare l'espressione immunoistochimica di alcuni fattori trascrizionali e di differenziazione nei GI-NETs, studiarne l'associazione con selezionate caratteristiche delle lesioni (sede anatomica, classificazione WHO).

**Materiali e Metodi:** abbiamo arruolato 145 pazienti affetti da GI-NETs afferenti al nostro Istituto dal 1986 al 2008. Su n= 110 (75,8%) pazienti è stata eseguita un'indagine immunoistochimica per valutare l'espressione di PAX6, ISLET1, NKX6.1, NKX2.2, PDX1 e CDX2.

**Risultati:** Pax6 è maggiormente espresso nel duodeno rispetto a stomaco, ileo e colon-retto ( $p<0,05$ ); nel duodeno i tumori biologicamente meno aggressivi presentano un'espressione maggiore rispetto ai carcinomi ben differenziati ( $p<0,001$ ); l'espressione di Nkx2.2 è statisticamente maggiore nelle neoplasie endocrine ben differenziate rispetto alle neoplasie scarsamente differenziate ( $p<0,05$ ) di duodeno, ileo, appendice e colon-retto, senza differenze significative tra le sedi; l'espressione di Nkx6.1 è maggiore nelle neoplasie endocrine ben differenziate del duodeno e del colon-retto rispetto alle altre sedi ( $p<0,05$ ) e nei tumori ben differenziati biologicamente poco aggressivi del duodeno rispetto ai carcinomi della medesima sede ( $p<0,05$ ); l'espressione di Islet1 è maggiore nelle neoplasie endocrine ben differenziate del duodeno rispetto a quelle di stomaco e ileo ( $p<0,05$ ); Pdx1 presenta un'aumentata espressione nelle neoplasie ben differenziate di duodeno e appendice; Cdx2 è espresso maggiormente nelle neoplasie di ileo e appendice, rispetto alle neoplasie di stomaco, duodeno e colon-retto ( $p<0,05$ ).

**Conclusioni:** (i) l'elevata espressione di ISLET1, NKX6.1, NKX2.2, PDX1 e CDX2 nei GI-NETs è correlata ad un fenotipo tumorale maturo, con bassa aggressività biologica; (ii) i fattori di trascrizione ISLET1, NKX6.1, NKX2.2, PDX1 sono espressi selettivamente nelle neoplasie del duodeno; (iii) la simile espressione immunoistochimica delle lesioni duodenali e delle isole di Langerhans suggerisce la possibile localizzazione mesenchimale duodenale di una popolazione cellulare endocrina multipotente in grado di differenziare con le caratteristiche immunofenotipiche degli elementi cellulari endocrini delle isole di Langerhans.

## CARCINOIDI POLMONARI: STUDIO DELL'ESPRESSIONE DEI RECETTORI DELLA SOMATOSTATINA (SSTRS) E DELLA DOPAMINA (D<sub>2</sub>R)

*Battocchio M.\**, *Calcagno A.\**, *Zanchetta E.\**, *Rebellato A.\**, *Schiavon M.\*\**, *Rea F.\*\**, *Calabrese F.\*\*\**, *Maffei P.\**, *De Carlo E.\**, *Vettor R.\** *Sicolo N.\**, *Martini C.\**

\* Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, \*\* Divisione di Chirurgia Toracica, Dipartimento di Scienze Cardio-toraciche e Vascolari, \*\*\* Dipartimento di Scienze Mediche Diagnostiche e Terapie Speciali.  
Università di Padova

### INTRODUZIONE

I carcinoidi polmonari -tipici (TC) e atipici (AC)- sono rari tumori neuroendocrini differenziati a diverso comportamento biologico, non sempre prevedibile in base ai criteri WHO (2004). Nuovi marcatori in grado di distinguere prognosticamente queste due entità appaiono necessari.

L'espressione dei recettori della somatostatina (SSTRs) sulla superficie delle cellule neuroendocrine rappresenta il substrato fisiopatologico dell'utilizzo diagnostico e terapeutico degli analoghi della somatostatina nelle neoplasie neuroendocrine. L'espressione dei recettori tipo 2 della dopamina (D<sub>2</sub>R) in queste neoplasie è un dato di più recente acquisizione; il loro coinvolgimento nei processi di controllo della proliferazione cellulare e della secrezione ormonale è un campo di ricerca con prospettive terapeutiche.

### MATERIALI e METODI

Scopo dello studio è stato di analizzare l'espressione dei SSTRs e del D<sub>2</sub>R in un gruppo carcinoidi polmonari, per ricercarne una differente espressione in relazione all'istotipo.

L'espressione dei SSTRs mediante immunoistochimica (IHC), è stata valutata in 53 carcinoidi (38 TC e 15 AC), mentre quella del D<sub>2</sub>R in 38 (28 TC e 10 AC). Per i SSTRs è stato utilizzato lo score semiquantitativo proposto da Volante e collaboratori (Mod Pathol 2007) considerando positivi i campioni con score  $\geq 2$ . In 36/53 (24 TC e 12 AC) i dati sono stati correlati con il risultato dello studio in vivo (Octreoscan®). Il D<sub>2</sub>R è stato valutato secondo uno score semiquantitativo che valuta il grado di espressione (0-3) e la percentuale delle cellule positive.

### RISULTATI

	SSTR 1	SSTR 2A	SSTR 3	SSTR 5	D <sub>2</sub> R
TC	6%	62%	8%	3%	82%
AC	7%	60%	7%	0%	90%

Il pattern di espressione recettoriale non è dissimile fra i 2 gruppi. Buona la concordanza tra i risultati scintigrafici e IHC (75% TC, 50% AC).

### CONCLUSIONI

Pur non definibile uno strumento indispensabile alla diagnosi istopatologica dei carcinoidi del polmone, lo studio dell'espressione dei SSTRs aggiunge un dato utile nella gestione diagnostica e terapeutica di queste neoplasie (multiligandi), anche se tale espressione non è in grado di separare i TC dai AC, il cui diverso comportamento biologico troverebbe ragione nella differente espressione di altri biomarcatori. Del tutto preliminare è lo studio IHC dei D<sub>2</sub>R, anche se i presupposti appaiono promettenti alla luce dello sviluppo delle molecole chimeriche.

## VARIABILITA' DELLA CORRELAZIONE FENOTIPO-GENOTIPO NELLA S. ADRENOGENITALE

---

***M. Bono, D. Gucciardino, G. Lupo, M. Niceta\*, P. Sammarco\*, C. Fabiano\* P. Garofalo.***

U.O.C Endocrinologia. A.O.R. Villa Sofia-Vincenzo Cervello Palermo \*Laboratorio di Genetica Molecolare  
A.O.R. Villa Sofia-Vincenzo Cervello Palermo

Il deficit di 21OHsi è la causa più comune di S. Adrenogenitale (CAH). Questa patologia si trasmette in maniera autosomica recessiva ed il gene coinvolto è il CYP21A2. Nei neonati affetti viene sintetizzata una quantità ridotta di cortisolo che determina un aumento di ACTH ipofisario e conseguentemente una iperplasia surrenalica bilaterale ed aumenta della produzione di androgeni, la cui sintesi procede normalmente, provocando la virilizzazione dei genitali nei neonati di sesso femminile. Clinicamente si distinguono tre forme: la classica con perdita di Sali (SW), la classica virilizzante semplice (SV) la non-classica (NC). La manifestazione clinica dipende dal tipo di difetto genetico che la determina, ma non sempre esiste una correlazione lineare tra il deficit genetico e la sua espressione fenotipica. Nel Gennaio 2010 giunge alla nostra osservazione una bimba di un mese, con diagnosi di S. Adrenogenitale, forma virilizzante semplice. Bimba nata a termine (40,1 W) da cesareo con riscontro di genitali ambigui alla nascita (**Ipertrofia clitoridea, unico meato esterno, piccole labbra assenti, grandi labbra simil-scrotali, lievemente ipercromiche**) Ricoverata in terapia intensiva neonatale per studio volto alla diagnosi di S. Adrenogenitale, eseguiva indagini ematochimiche di routine tutte nella norma ( Na 141 mEq/l, K 4,8 mEq/l Cl 103 1 mEq/l). Cariotipo 46 XX. **17OHPg 124 ng/ml DHEAS 1000 ng/ml; ACTH 240 pg/ml; analisi genetica del gene CYP21: 655 I2 splice (stato eterozigote); Delezione Genica completa (stato eterozigote)**. Avviava pertanto terapia sostitutiva con Idrocortisone e Fluoroidrocortisone con conseguente riduzione dei valori di ACTH, 17OHPg e DHEAS. Conclusioni: La piccola paziente pur presentando il genotipo suddetto (di forma classica con perdita di Sali) non ha manifestato segni clinici caratteristici della patologia ma solo la virilizzazione dei genitali esterni, per la precocità dell'inserimento della terapia sostitutiva glicomineralattiva ed idroelettrolitica . Questo caso conferma come la classificazione clinica di S. Adrenogenitale possa essere modificata dal riconoscimento precoce dei segni clinici e dall'inizio tempestivo del trattamento sostitutivo steroideo prevedendo nel prossimo futuro un differente approccio nosografico e prognostico.

# PHEOCHROMOCYTOMA AS TRIGGER OF ACUTE MYOCARDITIS AND CARDIOGENIC SHOCK: CASE REPORT

---

*Romanello G., Zilli O., Sartorato P., Meneghin A., Boni M., Zanlungo P., De Menis E.*

Department of Internal Medicine, Montebelluna (TV) General Hospital, Italy

## INTRODUCTION

Classic symptoms of pheochromocytoma are headache, diaphoresis, tachycardia with paroxysmal hypertension, but other manifestations are reported, as arrhythmias, angina pectoris, myocardial infarction and cardiogenic shock.

## CASE REPORT

A 53-y-o woman was admitted to emergency department with abdominal pain, tachycardia, wheezing and marked hypotension; in the last month she complained of nape headache, diaphoresis and tremors. Laboratory values: pH 6.97, lactic acid 20.0 mmol/L (N.V. 0.5-1.6), glycaemia 616 mg/dL, creatinine 3.8 mg/dL, Troponin T 15 ng/mL (<0.03), pancreatic amylases 294 U/L (<130), lipases 331 U/L (<286), sGOT 510 U/L (<35), sGPT 525 U/L (<35). Chest X-ray showed bilateral thickenings, at EKG was a sinus tachycardia. Bedside ultrasonography (US) revealed a very severe hypokinesia of both ventricles, leading us to the suspect of cardiogenic shock due to myocarditis. The patient was assisted by femoral extracorporeal circulation receiving i.v. dopamine. Infections were ruled out. CT scan of the abdomen revealed oedema of the head of pancreas and an hemorrhagic mass (max diameter 30 mm) in the left adrenal gland. Hormonal evaluation disclosed chromogranin A 546 ng/ml (<98), urinary epinephrine 206.6 nmol/L/24h (5-110) and vanilmandelic acid 11.3 mg/L/24h (2-7). The patient received  $\alpha$ -(doxazosin) and  $\alpha/\beta$ -(carvedilol) blocker, with normalization of BP, HR and glycaemia while at US both ventricles appeared normokinetic (EF 58%). <sup>131</sup>I-MIBG scintigraphy confirmed pheochromocytoma. 4 and 7 weeks after start of anti-hypertensive therapy the patient showed crises of paroxysmal hypertension with tachycardia and BEV; US showed a biventricular hypokinesia. She received  $\beta$ -blocker (propranolol), with normalization of HR and BP. Left adrenal gland was removed by laparoscopic approach: pathology confirmed pheochromocytoma. A week after surgery 24h urinary catecholamines levels were normal while BP was borderline, so the patient was discharged receiving ramipril 5 mg daily.

## CONCLUSION

Acute carditis as primary manifestation of pheochromocytoma is rare and may be confounded with viral carditis or AMI. An acute hemorrhagic necrosis of tumor may result in a massive catecholamine release, as trigger of cardiogenic shock. Initially our patient developed a severe hypotension with cardiogenic shock, then a severe hypertension with episodic paroxysms while after surgery she recovered completely maintaining only a mild hypertension.

## CARCINOIDE ACTH-SECERNENTE: DRAMMATICA RISPOSTA A OCTREOTIDE

---

*A Frigo, MV Davi, M Toiari, P Portini, G Francia*

Medicina Interna D, Università di Verona

**INTRODUZIONE:** La Sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH si presenta in circa il 5-10% dei pazienti con ipercortisolismo ACTH-dipendente. Essa è generalmente dovuta a neoplasie intratoraciche tipo carcinoidi; esistono dati conflittuali riguardo l'efficacia della terapia con octreotide, nessuno finora però segnala gravi effetti collaterali.

**CASO CLINICO:** Una donna di 30 anni veniva ricoverata nel 2000 per grave sindrome di Cushing causata da neoplasia neuroendocrina bronchiale di 8 mm ACTH-secernente. Venivano asportati il lobo polmonare medio di destra e i linfonodi regionali con rapida risoluzione del quadro clinico e bioumorale. Nel 2004 recidiva dell'ipercortisolismo, controllato con ketoconazolo per sei mesi e quindi regredito spontaneamente. La TAC non mostrava recidive. Nel 2007 nuova recidiva di Cushing. Anche in quella occasione rimaneva sconosciuta la fonte dell'ipersecrezione di ACTH (TAC e PET 68-Ga-DOTATOC negative). Dopo un tentativo inefficace con cabergolina veniva reinstaurato trattamento con ketoconazolo con normalizzazione dei valori plasmatici ed urinari di cortisolo. Peraltro l'ACTH, pur manifestando cicliche oscillazioni, era tendenzialmente elevato, segnale di persistenza della malattia. Nel 2010, nonostante la terapia con ketoconazolo, la paziente manifestava una terza, grave recidiva di sindrome di Cushing controllata con metopirone e spironolattone. La TAC-PET con 68-Ga-DOTATOC documentava localizzazioni linfonodali della neoplasia. Sospesi metopirone e spironolattone, veniva instaurato trattamento con octreotide LAR (1 fiala da 20 mg/mese) dopo un breve periodo di terapia con octreotide sottocute. La risposta ormonale era drammatica: pochi giorni dopo l'inizio del trattamento, il cortisolo era diminuito fino a valori di 1-2 mcg/dl e comparivano sintomi di insufficienza surrenale. L'ACTH si era normalizzato (40-50 pg/ml). La paziente ha quindi intrapreso terapia sostitutiva con cortone acetato e trattamento radio metabolico con 177-Lu-DOTATATE con pronta riduzione volumetrica delle lesioni linfonodali. A distanza di sei mesi dal trattamento con octreotide, permane l'insufficienza surrenale con valori di ACTH normali.

**CONCLUSIONI:** Il comportamento dell'ACTH non è di semplice spiegazione: un iposurrenalismo ipofisario da cronica inibizione dell'ACTH avrebbe dovuto infatti associarsi a valori di ACTH bassi. Non si può peraltro escludere che la molecola di ACTH dosata origini dalla neoplasia, non completamente inibita dall'octreotide, e che la inadeguata risposta dei surreni rifletta una diminuita responsività della ghiandola.

## UN CASO EMBLEMATICO DI MORBO DI ADDISON

---

***E. Caruso*** <sup>1</sup>, ***M De Fino***<sup>2</sup> ***R. Petruzelli***<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> Azienda Sanitaria Potenza UOS di Endocrinologia e Diabetologia Territoriale ; <sup>2</sup> Direttore Distretto Lauria - ASP Potenza; <sup>3</sup> Direttore Distretto Senise-ASP Potenza)

**Si presenta un caso paradigmatico di M di Addison**

**Donna di 37 anni in abs fino a circa 9 mesi fa quando inizia ad accusare astemia marcata ; una gravidanza a termine con parto naturale**

**Da circa 4 mesi oligomenorrea ; da molti anni frequenti episodi di candidosi vaginale trattata con antimicotici ; diversi accessi in PS con quadro di iperkaliemia**

**All'ingresso : paziente prostrata PA 90/60 ECG: nei limiti ; ritmo sinusale a 75 batt/min**

**Visita basale (5/8) : Glicemia : 76 ; K : 6,6 Na : 123 Eosinofili : 9,8% ( 0.5 7) HB 14,2 GR 5x10<sup>6</sup>**

**Cortisolo (ore 800) : 1,1 mcg/dl ( 6-30) ACTH (ore 800) : > 1250 pg/ml ( 0-46)**

**Terapia con idrocortisone 100 mg x 4 vv al di per 4 gg**

**In seguito : Cortisone acetato 25 mg : 1 cp due vv al di + Fluroidrocortisone ( attesa) : ½ cp**

**23/8 : Cortisolo ore 800 3,47 ACTH ore 800 : > 1250 ( 0-46) ; Na 131 ; K : 5,8**

**Proteinuria di BJ : neg TSH 1,3 AAt ATPO neg**

**Na Urinario : 191 K Urinario : 76**

**27/8 : Na 130 K : 5,4 FSH 4,9 LH 10 ACTH ore 800 : 609 17 Be2 : 9,9 PRI 15**

**AAM : 1,7 Ab antinulceo : 2,4 Ab anti transglutaminasi : 0,25 Ab anti DNA : 16,6 AN anti c ANCA : 0,84 AB anti p ANCA : 0,82**

**Ab anti surrene : negativi**

**01/09**

**TC Surreni**

**Non liquido intraperitoneale . Fegato aumentato di volume ed a densità regoalre esenti da lesioni a focolaio . VVBB non dilatate ; litiasi della colecisti**

**Milza e pancreas nella norma . Surreni morfologicamente regolari ai limiti inferiori della norma esenti da alterazioni densitometriche focali .**

**Da circa una settimana ( in attesa dell'arrivo del fluoridrocortisone) riferisce spotting ; situazione clinica nettamente migliorata**

## FOLLOW-UP DELL'IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO IDIOPATICO: FREQUENZA E PREDITTORI DI REMISSIONE SPONTANEA

---

*E. Capello, B. Lucatello, I. Tabaro, A. Benso, E. Ghigo, M. Maccario*

S.C.D.U. di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento Medicina Interna, Università di Torino, Torino, Italia

L'iperaldosteronismo primario (IAP) idiopatico è un quadro clinico di IAP in cui non è possibile definire con certezza morfologica e funzionale la lateralizzazione dell'ipersecrezione mineralcorticoide (in assenza quindi di indicazione all'intervento di surrenalectomia). Poche sono le evidenze circa l'evoluzione nel tempo di tale quadro patologico, e poco nota è l'eventuale possibilità di remissione della malattia.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza di un'eventuale remissione in pazienti con pregressa diagnosi di IAP idiopatico (ad oggi 21, follow-up medio di 7.5 anni, range 3-13 anni) e definirne gli eventuali predittori attuali e alla diagnosi. I criteri per la riconferma di diagnosi di IAP sono stati il rapporto aldosteronemia (pg/ml) - PRA (ng/ml/h) >400, aldosteronemia basale >150 pg/ml e dopo test NaCl >100 pg/ml, previo adeguato wash-out farmacologico. La morfologia surrenalica è stata rivalutata mediante TC/RMN surrenalica o ETG surreni.

La diagnosi di IAP è stata riconfermata in 7 soggetti (R-IAP, 33.3%, 55.5±7.4 anni, media±SD, 5 con pregresso riscontro di lesioni surrenaliche) e non è stata riconfermata in 14 (NR-IAP, 66.6%, 60.2±8.4 anni, 7 con lesioni surrenaliche). La rivalutazione in pazienti precedentemente surrenectomizzati per adenoma di Conn (14 pazienti, range del follow-up 1-13 anni) ha sempre evidenziato una normalizzazione stabile della funzione mineralcorticoide.

R-IAP e NR-IAP non si differenziano per potassiemia (3.93 vs. 4.1 mmol/l, p=0.31), età, BMI, colesterolo LDL, né per presenza di microalbuminuria, spessore intima-media, numero di eventi cardiovascolari, familiarità per ipertensione; differente è invece il numero di farmaci antipertensivi impiegati: 3.4±1.39 vs. 2.2±1.18 (p=0,05). Dei dati alla diagnosi, nè l'ipokaliemia (R-IAP 33.3%, NR-IAP 28.5%), nè aldosteronemia basale (356.34±32.44 vs. 376.95±203.05) o dopo test NaCl (188.85±81.57vs. 195.38±118.99), nè la presenza di lesione surrenalica sono risultati predittori significativi di remissione della malattia.

I risultati di questo studio suggeriscono che nei pazienti con pregressa diagnosi di IAP idiopatico la funzionalità mineralcorticoide possa andare incontro ad a normalizzazione. Non è stato possibile al momento identificare predittori significativi di tale evenienza.

## VHL SYNDROME WITH UNCOMMON CLINICAL PRESENTATION

---

***Garino F, Razzore P, Pasini B<sup>§</sup>, Magliona G, Gamarra E, Grassi A, Ragazzoni F, Ribero D, Cirillo S, Versari A\*, Limone P.***

A.O. Ordine Mauriziano di Torino, <sup>§</sup>Institute of Genetics University of Torino, \*Arcispedale S. Maria Nuova, S.C. Medicina Nucleare, Reggio Emilia

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal-dominant heritable syndrome characterized by benign and malignant tumours in multiple organs: retinal angiomas, hemangioblastomas of the cerebellum and spinal cord (HB), clear cell renal carcinomas (RCC), pheochromocytomas (PHEO), benign and malignant pancreatic tumours. The gene for VHL syndrome is a tumour suppressor gene localized on the short arm of chromosome 3. More than hundred germline mutations have been identified in familial VHL. The syndrome was classified in type 1 (families presenting a variety of mutations including non sense and deletion VHL mutation with low risk for pheochromocytoma), type 2 (missense VHL mutations) further subdivided into 2a (low risk for RCC), type 2b (high risk of RCC) and type 2C familial PHE without HB and RCC. Here we report a case of recurrent, bilateral, multicentric PHEO in patient carrying the missense mutation c.245G>T (p.Arg82Leu) in VHL exon 1 documented also in the mother affected by a single PHEO. The patient, a female 31 yrs old, at first underwent right adrenalectomy because of symptomatic PHEO and afterwards, in 2004 and 2009 respectively, left adrenalectomy (on hystology 2 intra-adrenal PHEO, 2.4 and 1.5 cm) and excision of a adrenal right mass (3.2 cm, recurrent PHEO ? PGL?). In the patient history there was also a surgical removal at 21 yrs of a right paravertebral schwannoma (T9-T10). In 2010 two new masses were detected at CT and NMR on left upper abdominal site: both showed radiological features suggestive for recurrent PHEO or extra-adrenal PGL. A preoperative echoendoscopy revealed a 7 mm lesion in the head of the pancreas, suggestive for a non NET. Urinary methanephrines and plasma chromogranin were normal. 123 J-MIBG whole body scan was negative; at FDG-PET both lesions showed a strong uptake. Ga-PET-DOTATOC confirmed high uptake at paraaortic sites. In June 2010 the patient underwent a duodenocephalopancreasectomy and concomitant removal of left para-aortic adenopathy. Histological pancreatic specimens confirmed 11 pNETs 0.6 – 3.5 mm diameter, one clear cells tumor (polimorph cells 5 mm K1 1%, <1 mitoses 10HPF; immunostaining AE1/AE3 positive), one neuroendocrine carcinoma (pT3pN0, 10HPF mitoses < 1, Ki-67 2%) and a 1 cm pheochromocytoma's metastatic lymph node corresponding to left para-aortic mass.

**CONCLUSIONS:** this is a rare case of bilateral, multifocal recurrent PHEO in a patient with a missense VHL mutation expected to cause a type 2C disease phenotype; however this disease shows a particular aggressive behaviour; notheworthy is the presence of a double gliale neoplasm suspected for a possible additional genetic alteration predisposing to an unfavourable clinical behaviour.

## CASO CLINICO: IPERANDROGENISMO COR RISPOSTA PARADOSSA AL DESAMETAZONE IN PAZIENTE CON NEOFORMAZIONE SURRENALICA.

---

*D.Di Sarra, M. Dall'Aida, F. Zambotti, M. Donati, F.Tosi, P.Moggetti*

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

**Caso clinico:** Donna di 25 anni giunta alla nostra osservazione per iperandrogenismo clinico e biochimico di recente accentuazione.

**Anamnesi:** menarca a 11 anni, con successivi cicli regolari. Irsutismo dal menarca, ingravescente nell'ultimo anno; acne al dorso da molti anni, effluvium capitis negli ultimi mesi. Ai dosaggi ormonali notevole aumento del DHEAS (871 ug/dL, vn 60-400) con livelli di testosterone lievemente superiori alla norma.

**Esame obiettivo:** Irsutismo di grado moderato (punteggio di Ferriman-Gallwey 16), lieve acne al dorso.

**Indagini ormonali:** testosterone totale ai limiti superiori della norma (2.7 nmol/L); 17 OH-progesterone moderatamente aumentato (8.5-10.7 nmol/L), normo-responsivo allo stimolo con ACTH. DHEAS (752 ug/dL, vn 60-400) e androstenedione (20.1 nmol/L vn 1.0-12.2) aumentati; inadeguata soppressione del cortisolo dopo 1 mg di desametasone (85 nmol/L); aumento paradossoso degli androgeni durante soppressione protratta con desametasone: testosterone 3.2 nmol/L, DHEAS 913 ug/dL, androstenedione 24.5 nmol/L; nello stesso test inadeguata soppressione del cortisolo (114 nmol/L).

**Indagini strumentali:** RMN addome: formazione solida in loggia surrenalica sx di circa 3.7 cm. Nei limiti morfovolumetrici gli annessi.

**Terapia:** surrenectomia sx per via laparoscopica.

**Esame istologico:** neoplasia surrenalica di 3.4 cm, compatibile con adenoma. Analisi immunoistochimica: Ki67 4%, p53 -/+, vimentina neg.

**Follow-up:** 2 mesi dopo l'intervento normalizzazione del DHEAS e riduzione del testosterone, con normale soppressione durante test protratto con desametasone. Permane lieve aumento dell'androstenedione.

**Conclusioni:** il quadro orientava chiaramente per una patogenesi surrenalica. La risposta paradossosa degli androgeni al desametasone suggeriva un quadro analogo a quello della sindrome di Cushing sostenuta dalla PPNAD (primary pigmented nodular adrenocortical disease), in cui è spesso documentabile una mutazione germinale o somatica, con attivazione costitutiva, del gene della subunità regolatoria 1A della proteinchinasi A. A nostra conoscenza, questa evenienza non è finora stata riportata negli iperandrogenismi. Sono in corso a questo proposito ulteriori accertamenti.

## AN UNUSUAL CASE OF PRIMARY AMENORRHEA AND HYPOSTATURISM.

---

L. Proietti Pannunzi<sup>1</sup>, MG Deiana<sup>1</sup>, A. Chiefari<sup>1</sup>, C. Motta<sup>1</sup>, S. Morgante<sup>1</sup>, S. Caprioli<sup>1</sup>, F. Barbetti<sup>2</sup>, V. Toscano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Endocrinology Unit Sant'Andrea Hospital University of Rome "Sapienza"

<sup>2</sup> University of Rome "Tor Vergata"

**Introduction:** Primary amenorrhea is a rare disease that affects less than 1 percent of adolescent girls. The most common causes of primary amenorrhea include chromosomal abnormalities, hypothalamic and pituitary disorders, lack of structural abnormality of reproductive organs.

18 years old woman was referred to us by her pediatric physician for evaluation of primary amenorrhea and hirsutism. She had low birth weight, 1.9 kg, and hypostaturism. At the age of 6 years underwent to clonidine provocation test that showed normal values of growth hormone secretion. At the age of 17 the patient noticed some signs of masculinization (fine hairs on her cheeks) in the absence of menarche or evidence of sex development.

She is currently eighteen years old, her height is 132 cm (20 cm less than 3rd percentile), her weight 33 Kg (BMI= 18.9). Clinical evaluation of hirsutism according to Ferrman and Gallway has given a score of 23 (severe), no signs of acanthosis nigricans on the neck.

Endocrinological evaluation showed high levels of testosterone (3.4 ng/ml), with normal gonadotropins, estradiol, TSH and thyroid hormones, PRL, GH, IGF-I, PTH, ACTH, 17-OH-P. Pelvis ultrasonography showed microfollicular ovaries and a small uterus. Metabolic assessment revealed fasting hyperinsulinemia (88 microU/ml) with normal fasting plasma glucose (89 mg/dl), but diabetes at 2 h of oral glucose tolerance test (289 mg/dl) with very high insulin levels (2123 microU/ml). Given the basal and glucose tolerance test insulin levels, considering the possibility of insulin receptor gene alterations, DNA direct sequencing of the exons 17-21 of the insulin receptor gene, encoding the tyrosine kinase domain, was made.

**Results:** An heterozygous mutation in exon 19 with arginine substituting glycine in position 1146 (G1146R; counting including the signal peptide) was found. The rest of the family is currently under investigation. Patient started therapy with flutamide 125 mg once a day *per os*, and metformin 850 mg three times/daily. After 6 months from the beginning of therapy menarche occurs.

**Conclusions.** To the best of our knowledge, this is the third Italian patient with severe insulin resistance due to a mutation of IR gene and the first patient presenting with primary amenorrhea.

## A CASE OF SEVERE HYPERCORTISOLISM

---

*Wolosinska D, Bongiovanni M, Fiorentino C, Difrancesco LF, Motta C, Vottari S, Monti S, Mori F, Toscano V.*

Endocrinology Unit, Sant'Andrea Hospital – University of Rome “Sapienza”.

**Introduction:** Ectopic ACTH secretion (EAS) causes about 10% of Cushing's syndrome. The most frequent source of EAS is represented by slow-growing and occult tumor of the thorax. Sizes can be extremely variable and patients present different features, generally with paucity of pulmonary symptoms, so the disorder's recognition may be delayed. Surgery is the treatment of choice, however often it cannot be carried out due to severe hypercortisolism. In these cases medical treatment with anticortisol drugs is recommended to reduce cortisol levels before surgery. Some studies showed that mytotane, an adrenolytic drug, could effectively control cortisol levels in patients with EAS.

**Methods and Results:** A 58-year old diabetic woman was referred from first aid for sudden malaise, disorientation and psychosis. The first clinical and biochemical evaluation showed facial hirsutism (suddenly appeared), central obesity, severe hypertension and severe hypokalemia: 1.9 mmol/l (3.5-5.1). Baseline morning serum cortisol level was 4414 nmol/l (138-690) and ACTH was 111 pg/ml (0-46). Dynamic tests showed no cortisol and ACTH suppression at high doses of desamethasone. Pituitary MRI was negative, while a CT scan of the chest revealed a nodule of 46 mm, in the right lung lower lobe. Considering the patient's compromised conditions (hypertension and hypokalemia resistant to treatment, pleural and pericardial effusion, recurrent hyperthermia, delirium and anorexia), the surgical treatment was delayed and mytotane administration was begun. After one month, serum cortisol level decreased (1393 nmol/l) with an improvement in serum potassium and the patient appeared more compliant. Chest biopsy was performed and histological examination revealed a bronchial carcinoid. Suddenly the patient showed a dramatic worsening of psychiatric conditions, anuria, heart and liver failure. The transfer to intensive care unit didn't avoid sepsis with multiorgan failure and the patient died ten days later.

**Conclusions:** Unrecognised hypercortisolism is a severe clinical condition that can lead the patient to death. Therefore, an early diagnosis is necessary to avoid severe secondary morbidities due to hypercortisolism, giving the opportunity to submit the patient to therapeutic surgery.

## PRESENTAZIONE CLINICA E CRITERI DIAGNOSTICI IN UNA SERIE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA INSULINOMA.

---

*Marco Toiari, Letizia Boninsegna\*, Massimo Falconi\*, Anna Frigo, Giuseppe Francia, Maria Vittoria Davi*

Medicina Interna D, Chirurgia B\*  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Introduzione:** Secondo le recenti linee guida dell'Endocrine Society il valore soglia d'insulina diagnostico di insulinoma è stato abbassato da  $\geq 6$  a  $\geq 3$   $\mu\text{U}/\text{mL}$  in corso di ipoglicemia. E' stata segnalata, anche se rara, la negatività del test al digiuno e aumento di incidenza di ipoglicemie post-prandiali alla presentazione clinica.

**Metodi:** analisi retrospettiva della presentazione clinica, dimensioni del tumore e test al digiuno di una casistica monocentrica di pazienti affetti da insulinoma.

**Risultati:** Di 31 pazienti (12 maschi, 17 femmine) con insulinoma diagnosticato, 25 erano sporadici e 6 associati a MEN1. L'età media alla diagnosi era rispettivamente: 50 ( $\pm 18$ ) e 28 ( $\pm 10$ ) anni con BMI medio:  $27,3 \pm 6$  e  $28 \pm 3,2$   $\text{Kg}/\text{m}^2$  e dimensione media del tumore 18,6 mm ( $\pm 18,4$ ) e 20 mm ( $\pm 4,8$ ). La durata mediana dei sintomi prima della diagnosi era di 14 mesi (range 1-96). 26 pazienti (84%) presentavano sintomi solo a digiuno, 1 (3%) solo post-prandiali, 3 (9%) entrambi. Il test al digiuno è risultato positivo in 30 pazienti: in 28 (93%) entro 24 h e in 2 (7%) entro 48 h. In un paziente (3%) che si presentava con solo ipoglicemie post-prandiali, si è positivizzato dopo 2 anni. I livelli medi di insulina, c-peptide e glicemia all'interruzione del test non differivano significativamente tra il gruppo degli sporadici ( $24 \pm 18$   $\text{mU}/\text{L}$ ,  $3,6 \pm 2$   $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $39 \pm 7$   $\text{mg}/\text{dL}$ ) e MEN1 ( $37 \pm 30,7$   $\text{mU}/\text{L}$ ,  $4,54 \pm 1,2$   $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $33 \pm 5,3$   $\text{mg}/\text{dL}$ ). Inoltre considerando l'intera casistica non si osservava correlazione tra i parametri del test a digiuno, sesso, età, durata dei sintomi e dimensioni del tumore. In 3 casi sporadici l'insulinemia risultava  $\leq 6$   $\text{mU}/\text{mL}$ , mentre in tutti i casi il c-peptide era  $\geq 0,6$   $\text{ng}/\text{mL}$ .

**Conclusioni:** con riferimento al cut-off di insulina delle recenti linee guida, il test al digiuno può essere considerato esame ad elevata accuratezza diagnostica per insulinoma, anche se raramente può essere negativo. Una quota non trascurabile di pazienti si presenta con ipoglicemie post-prandiali isolate o associate a digiuno. L'età di insorgenza più precoce, ma non i parametri del test al digiuno, fa sospettare l'associazione con MEN1.

## OCCLUSIONE INTESTINALE DA TUMORE NEUROENDOCRINO.

---

***Bernardo Olivares Bermúdez (\*)***, ***Della Valle (\*\*)***, ***Annibale Versari (\*\*\*)***,  
***Roberto Valcavi (\*\*\*)***

(\*) Endocrinologo, (\*\*) Chirurgo, (\*\*\*) Medico Nucleare, (\*\*) Direttore della Struttura Complessa di Endocrinologia. Arcispedale Santa Maria Nuova Di Reggio Emilia

### **Introduzione**

I NET si possono anche presentare come masse primarie in grado di disturbare la struttura anatomica ove si localizzano. E' riconosciuta la correlazione fra le dimensioni della massa tumorale con la severità dei disturbi funzionali e la presenza di sintomi; ma nei due casi oggetto di questa presentazione il riscontro del NET è avvenuto purtroppo dopo una eclatante complicazione: l'occlusione intestinale.

### **Metodo**

Vengono presentati due casi: il primo di un paziente uomo sottoposto nel 2002 all'età di 76 anni a emicolectomia destra per occlusione intestinale per Tumore di 2 cm, stenosante, infiltrante la valvola ileo cecale, la cui diagnosi istologica definitiva è risultata compatibile con Carcinoide a differenziazione ghiandolare (c.d adenocarcinoide) dell'appendice.

Il secondo caso si tratta di una paziente donna sottoposta nel 2008 all'età di 66 anni a resezione ileocolica per stenosi ileocecale da neoformazione extraluminale, compatibile istologicamente con carcinoma neuroendocrino ben differenziato (carcinoide maligno) ileale infiltrante.

### **Risultati**

Nel primo caso è stata consigliata la terapia con Octreotide; ma il paziente ha preferito aspettare , la terapia è stata iniziata dopo 9 mesi. Il decorso clinico ha evidenziato una prima fase di circa 1 anno di stabilità della malattia; dopo di che avviene una fase di progressione di malattia ed incremento della comorbidità del paziente; la terapia con analogo viene eseguita irregolarmente con decremento della performance status secondo Karnofsky da 75% a 0 nel 2006. Nel secondo caso la terapia con Longastatina 120 mg intramuscolo ogni 30 giorni è stata iniziata opportunamente. La performance status è migliorata da 60% a 95%.

### **Conclusione**

La presenza di masse che condizionano intralci anatomici presuppone l'obbligo della resezione quasi sempre radicale con le nocive conseguenze sulla qualità di vita sia nel post operatorio immediato che in quello tardivo. Gli analoghi della somatostatina unitamente ad altre tipologie terapeutiche o da soli, costituiscono -così come ammesso da tutti gli autori e illustrato con questa presentazione- l'opzione terapeutica alla quale affidiamo le nostre speranze verso il miglioramento clinico dei nostri pazienti.

# NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE DELL' IPERTENSIONE ARTERIOSA: NS. ESPERIENZA CLINICA CON GLI INIBITORI SELETTIVI DELLA RENINA

---

*\*Silvio Settembrini, \*Giovanni Paolo Piccolo, \*\*Raffaele Volpe, \*\*Vincenzo Novizio*

\*Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche (ASL Napoli 1 Centro - DSB 26)

\*\*Unità Operativa di Endocrinologia - Azienda Ospedaliera Cardarelli - Napoli

## **Introduzione**

È ben nota la correlazione tra ipertensione arteriosa e morbilità e mortalità cardiovascolare: tali pazienti presentano un rischio aumentato per eventi CV, come ampiamente sottolineato dal Framingham Heart Study. D'altro canto, da recenti studi italiani sull'ipertensione arteriosa, emerge che il profilo di rischio CV della popolazione studiata è particolarmente rilevante: circa 5.800.000 ipertesi nel nostro paese sono classificabili come pazienti a rischio alto o molto alto. Di fatti, dalla stratificazione della pressione arteriosa nei pazienti trattati, solo il 22% di essi ha la PA a goal, ed il 37.6% ha ancora una ipertensione di grado 2° o 3°; tale osservazione è da correlare al dato che la maggioranza degli ipertesi ha fattori di rischio addizionali. Le più recenti acquisizioni sulla fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa specie se associata alla sindrome metabolica od all'obesità viscerale ed al diabete mellito focalizzano il ruolo fondamentale del sistema renina-angiotensina (RAS). Tale ruolo è da considerarsi multi-level nel determinismo dell'Insulino Resistenza, dell'alterato differenziamento adipocitario, della disfunzione endoteliale e dell'infiammazione vascolare, fenomeni patogeneticamente coesi nel determinismo progressivo del danno d'organo. Del resto, che l'interferenza farmacologica con il RAS svolga un'azione terapeutica sulla protezione d'organo, indipendentemente dall'interferenza sull'alterato controllo pressorio arterioso, è un rilievo ampiamente supportato da evidenze di studi clinici, spiegabile con l'attivazione tissutale d'organo del RAS, che aggiunge all'attivazione endocrina meccanismi autocrino-paracrini che si integrano ad altri sistemi (ad es. quello adrenergico e neuro-ormonale). Tali osservazioni, tradotte in termini clinici, spiegano che nella realtà gestionale del paziente iperteso sia necessario ricorrere a più farmaci antipertensivi di classi diverse per il raggiungimento dei goals terapeutici.

Nell'armamentario terapeutico farmacologico del RAS oltre alla disponibilità degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) e dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARB), si è recentemente aggiunto l'aliskiren primo inibitore diretto e selettivo della renina (DRI) che consente una più completa modulazione farmacologica del sistema, e quindi costituisce un'importante opzione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, e nella protezione d'organo cardiovascolare e renale

## **Materiali e metodi**

### **Obiettivi**

In questo lavoro riportiamo la nostra esperienza clinica condotta su una casistica di pazienti ipertesi diabetici, resistenti a due farmaci antipertensivi, per valutare l'impatto terapeutico di aliskiren in termini di efficacia nel raggiungimento di goals di PA (secondo le più moderne linee guida: SIIA, ESH, ESC, etc...) ed il suo relativo profilo di sicurezza e tollerabilità.

### **Pazienti e Metodi**

Abbiamo arruolato 40 pazienti (20 maschi e 20 femmine) ipertesi e diabetici di tipo 2 avviati a trattamento con aliskiren da 14 mesi configurando un profilo di triplice terapia (secondo i criteri del piano terapeutico AIFA) in aggiunta ad un preesistente approccio farmacologico di 2 molecole antiipertensive.

Il monitoraggio della PA sistolica e diastolica dei pazienti è stato effettuato, all'inizio del periodo di osservazione e quindi al primo, al sesto, al dodicesimo mese di terapia, così come da protocollo AIFA, ed inoltre al terzo ed al quattordicesimo mese per un nostro follow-up. La PA di ciascun paziente veniva registrata in clinostatismo dopo almeno 5 minuti di riposo, ed una seconda volta a distanza di altri 5 minuti, sempre in condizione di riposo. Per tutti i pazienti la dose iniziale di aliskiren era di 150

## Abstract Collection

mg e per 19 su 40 pazienti (7 femmine e 12 maschi) si è passati alla posologia di 300 mg sia per il raggiungimento del goal terapeutico di < 130/80 mmHg di PA e sia per un'ottimizzazione della stabilità pressoria.

### Risultati

Già al follow-up del primo mese abbiamo registrato riduzioni medie di PAS e PAD rispettivamente di 18 mmHg e 10 mmHg; al follow-up del sesto mese tali riduzioni di PAS e PAD si sono consolidate rispettivamente intorno ai 20 mmHg e 15 mmHg, mantenendosi stabili ai follow-up successivi. È da sottolineare che i migliori risultati in termini di riduzione pressoria si sono ottenuti nei pazienti con PA più elevate al basale; la tollerabilità complessiva dei pazienti ad aliskiren è stata ottima, non rendendosi necessaria per nessuno la sospensione temporanea del farmaco; il monitoraggio della frequenza cardiaca non ha registrato alcuna interferenza negativa alla somministrazione del farmaco per tutto il periodo di follow-up. Sono in corso analisi dei dati relativi alla funzionalità renale (32 pazienti su 40 erano classificati per Nefropatia-Diabetica) in termini di valutazione del Filtrato Glomerulare (GFR) e della Proteinuria, ai vari steps di controllo, per una ricognizione del potenziale di Nefro-protezione di aliskiren, come segnalato in letteratura; stiamo inoltre esaminando l'impatto metabolico di aliskiren in termini di modifiche dell'insulino-resistenza.

### Conclusioni

Nella nostra esperienza clinica, dunque, aliskiren ha documentato una indubbia efficacia nel miglioramento dei parametri pressori (sia di PAS che di PAD medi) in tutti i pazienti trattati, non responder a terapia antiipertensiva con almeno 2 farmaci; il riscontro delle riduzioni pressorie avveniva sin dalle prime settimane di terapia, determinando altresì una riduzione dell'instabilità pressoria, ed inoltre il raggiungimento dei goals terapeutici avveniva senza ulteriore aumento posologico dei 2 farmaci concomitanti ad aliskiren. L'azione terapeutica del farmaco ai 14 mesi di osservazione ne conferma il profilo d'impiego long-time prefigurando aliskiren quale molecola di scelta, per la sua ottima tollerabilità, nel garantire aderenza terapeutica. Incoraggianti riscontri preliminari sull'attività Nefro-protettiva ed eu-metabolica allineano i nostri dati con quelli della letteratura di riferimento, confermando l'indicazione terapeutica elettiva, come antiipertensivo del paziente diabetico di tipo 2.

**ANIED**

# **RUOLO DELL'INFERMIERE DEDICATO NELL'ADDESTRAMENTO PRE-DIMMISSIONE DEL PAZIENTE DIABETICO: L'ESPERIENZA DELLA NOSTRA U.O. DI MEDICINA DI SAPRI (ASL SALERNO)**

---

***A. De Lisa\****, ° ***V.Guglielmelli***, ° ***M.R. Pizzo*** °, ***G.Giugliano***^.

^U.O.C Medicina P.O Sapri ASL Salerno, ° U.O. Medicina P.O. Sapri Servizio di Diabetologia

\* U.O.Medicina P.O. Sapri Infermiere del servizio dei Poliambulatori. ANIED.

## **INTRODUZIONE**

Il Diabete e' una patologia cronica di frequente riscontro fra i pazienti ricoverati in una U.O. di Medicina sia come causa principale di ricovero , sia associata a patologia internistica , con inevitabile aggravamento della prognosi e della mortalità. In uno studio sui pazienti ricoverati presso la nostra U.O. di Medicina , condotto nel quadriennio 2006-2009, su un totale di 6.717 pazienti , 1429 ( 21% ) era affetto da diabete mellito,7% tipo 1 e 93 % tipo 2.52% di pazienti di sesso femminile e 48% di pazienti di sesso maschile con età media di 74 anni nei maschi e 77 nelle femmine. La tipologia di ricovero era : 80 % in urgenza e 20 % in regime ordinario . In tale arco di tempo sono stati ricoverati 443 per eventi cerebrovascolari acuti ( 6%) di cui 92 pazienti (21%) erano affetti da diabete.

Tale tipologia di paziente diabetico, ricoverato in un momento di acuzie , con probabile scompenso glicometabolico e quindi con probabilità di passare alla terapia insulinica richiede una competenza infermieristica adeguata atta a dare risposte immediate.

## **METODI**

L'intervento dell'infermiere dedicato al momento del ricovero di un diabetico , in una fase acuta di malattia, consiste nella presa in carico del paziente, nel sostegno in un momento di difficoltà ma anche su di un "percorso educativo strutturato", da far compiere al paziente ,dal momento del ricovero fino a quello della sua dimissione. Tale esigenza è resa prioritaria anche dalla mancanza di un centro di secondo livello strutturato a livello territoriale , dal basso indice di scolarità dei nostri pazienti ricoverati , dalla fascia di età e dall'elevato indice di disagio socio-familiare. Il "il percorso educativo strutturato" comprende dei colloqui col paziente,nel suo letto o in ambulatorio, in cui viene data precedenza all'ascolto delle abitudini, stile di vita e vissuti. Segue una fase didattica di informazione frontale , con supporti cartacei o prove pratiche mirata alla gestione dell'autocontrollo domiciliare, e della terapia insulinica .Il paziente che per la prima volta passa alla terapia insulinica viene informato circa i vari tipi di insulina esistenti, le modalità di conservazione, l'uso delle penne e degli aghi, le tecniche di somministrazione, sedi di iniezione dell'insulina. Ruolo importante svolto dall'infermiere è quello dell'addestramento alla gestione delle ipoglicemie. La fase finale di questo " percorso educativo strutturato " consiste nella gestione della fase pre e post-dimissione . Compito dell'infermiere dedicato è quello di accompagnare il paziente in farmacia per la consegna delle penne pre-riempite di insulina ed eventuale anticipo di presidi che saranno poi elargiti dalla farmacia territoriale, fissare il controllo diabetologico presso l'ambulatorio della U.O. ed a contattare l'ambulatorio territoriale per il piano terapeutico annuale e l'eventuale presa in carico dei pazienti diabetici che dovranno afferire al secondo livello.

## **CONCLUSIONI**

La tipologia del paziente diabetico, ricoverato in un momento di acuzie ,in una U.O. di Medicina con probabile scompenso glicometabolico e quindi con probabilità di passare alla terapia insulinica richiede una competenza infermieristica adeguata ad un momento critico con attenzione anche agli aspetti emozionali del paziente ma soprattutto con delle risposte efficaci anche in fase post-dimissione. Il "percorso educativo strutturato" attuato dall'equipe di diabetologia rende più agevole la gestione del diabetico in fase acuta. L'infermiere esperto in diabetologia deve avere conoscenze per quanto riguarda il diabete in generale, il suo trattamento, le complicanze e conoscere tutti gli elementi che possono influenzare la persona diabetica , comprese le varie reazioni umane, e i differenti stili di vita che possono influenzare il trattamento e il controllo glicemico.