

Acromegalia: uno studio di prevalenza in Sicilia

Salvatore Cannavò¹
Soraya Puglisi¹
Oana Ruxandra Cotta¹
Santi Inferrera²
Sebastiano Marino²
Umberto Alecci²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina;

² Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Messina

PAROLE CHIAVE

Acromegalia • Sicilia • GH • IGF-1 • Adenoma ipofisario

CORRISPONDENZA

SALVATORE CANNAVÒ
cannavos@unime.it

Riassunto

L'acromegalia è una malattia relativamente rara, causata nella quasi totalità dei casi da un adenoma ipofisario GH-secrente (ormone della crescita). Il cronico eccesso di GH, e conseguentemente di IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), è causa, oltre che delle classiche e conosciute modificazioni fisionomiche, di numerose comorbilità sistemiche ed endocrinometaboliche che comportano un aumentato rischio di morte. Paradossalmente, la malattia è riconosciuta quasi sempre con incredibile ritardo, causando la persistenza per anni di gravi e irrisolti problemi di salute che inducono il paziente a peregrinazioni sanitarie. Ciò è causa di compromissione della sua qualità di vita e di sperpero di risorse economiche individuali e sociali. Nel tentativo di favorire l'emersione di casi ancora non diagnosticati e per acquisire informazioni sulla reale prevalenza della malattia in Sicilia, un gruppo di medici della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e di endocrinologi dell'Università di Messina stanno conducendo uno studio collaborativo metodologicamente innovativo.

Introduzione

L'acromegalia è una malattia sistemica causata da una eccessiva secrezione di somatotropina, molecola nota anche con il nome di ormone della crescita (*growth hormone*, GH). Nella quasi totalità dei casi tale ipersecrezione ormonale origina da un tumore dell'ipofisi, in genere benigno ma che può dimostrare imprevedibili capacità di crescita, aggressività e infiltrazione che ne rendono a volte difficile la cura e la eradicazione¹. Solo quando insorge prima della saldatura delle cartilagini di coniugazione, la malattia si configura dal punto di vista clinico come gigantismo.

L'acromegalia è conosciuta soprattutto per le progressive e caratteristiche alterazioni fisionomiche (*facies acromegalica*) causate dall'eccessiva secrezione di GH e, conseguentemente, di somatomedina C (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1). Esse, insieme all'ampliamento acrale, rappresentano i segni che quasi invariabilmente inducono i medici al sospetto diagnostico. Al momento della diagnosi, però, sono spesso già presenti anche altri sintomi e gravi complicanze sistemiche, che a volte inducono per anni i pazienti al consulto di numerosi medici specialisti, persino endocrinologi, senza che la malattia venga riconosciuta (Tab. I). Il numero e la gravità delle complicanze sistemiche è in genere direttamente correlato alla durata della malattia attiva e, sebbene con il passare degli anni la latenza fra la comparsa dei primi sintomi e segni e la diagnosi di malattia si sia accorciata sensibilmente, ancora oggi non è raro che l'acromegalia venga riconosciuta con sorprendente ritardo. Recenti studi dimostrano che tale ritardo è in media di 8 anni, ma in alcuni casi può arrivare addirittura a 20-25 anni dalla comparsa dei primi segni e sintomi². È probabile, d'altra parte, che la latenza fra comparsa del quadro clinico e diagnosi sia ancora molto ampia nei pazienti con segni e sintomi sfumati, mentre i progressi in campo biochimico e strumentale consentano una diagnosi più precoce nei casi più eclatanti.

Il classico quadro clinico dell'acromegalia è caratterizzato da modificazioni fisionomiche e acrali, iperidrosi, cefalea, parestesie, disfunzione sessuale, ipertensione, gozzo e difetti campimetrici visivi, in ordine decrescente di frequenza¹. Con il passare degli anni, inoltre, l'accrescimento progressivo del tessuto osseo e l'ispessimento dei tessuti molli provocano l'ac-

Tabella I. Caratteristiche cliniche dell'acromegalia.

<p>Effetto massa</p> <p>Difetti del campo visivo Oftalmoplegia Cefalea</p> <p>Effetti somatici</p> <p>Allargamento acrale (mani e piedi) Alterazioni muscolo-scheletriche Gigantismo* Prognatismo Malocclusione dentaria Artralgia e artrite Sindrome del tunnel carpale Acroparestesie Miopatia prossimale Ipertrofia delle ossa frontali</p> <p>Pelle</p> <p>Iperidrosi Seborrea Fibromi penduli</p> <p>Apparato gastroenterico</p> <p>Polipi del colon e del retto</p> <p>Sistema cardiovascolare</p> <p>Ipertrofia ventricolare sinistra Cardiomiopatia Ipertensione Scompenso congestizio</p> <p>Sistema respiratorio</p> <p>Sindrome delle apnee notturne Narcolessie Disturbi del sonno</p>	<p>Visceromegalia</p> <p>Lingua Tiroide Ghiandole salivari Fegato Milza Reni Prostata</p> <p>Sistema endocrino e metabolico</p> <p>Riproduzione Irregolarità mestruali Galattorrea Ridotta libido, impotenza MEN 1 Iperparatiroidismo Tumore neuroendocrino del pancreas Metabolismo glucidico Iperinsulinismo Ridotta tolleranza ai carboidrati Diabete mellito Metabolismo lipidico Ipertrigliceridemia Metabolismo minerale Ipercalciuria Equilibrio idro-elettrolitico Iperaldosteronismo primitivo Tiroide Gozzo Tumore della tiroide</p>
--	--

* Solo nei rari casi insorti prima della pubertà.

centuazione delle bozze frontali e degli zigomi, il prognatismo mandibolare, con conseguente malocclusione, e l'aumento della circonferenza anulare e dell'area podo plantare (più volgarmente definito come volume del piede). A tali tipici segni e sintomi di malattia si associano numerose complicanze osteo-articolari (artropatia), endocrino-metaboliche (gozzo, diabete mellito, dislipidemia), cardiovascolari (ipertensione, cardiomiopatia), respiratorie (sindrome delle apnee notturne), neurologiche (sindrome del tunnel carpale e sindrome delle gambe senza riposo) e neoplastiche (in particolare a carico dell'apparato digerente e della tiroide), che sono causa di elevata morbilità e prematura mortalità¹. Malgrado il fenotipo sia così drammaticamente caratteristico, come accennato precedentemente, l'acromegalia è sottodiagnosticata o riconosciuta tardivamente. Questa circostanza apparentemente paradossale trova giustificazione nella lenta progressività della comparsa di segni e sintomi e nella apparente rarità della malattia, che inevitabilmente allontanano i sospetti del medico di famiglia o degli specialisti che vengono nel tempo consultati. Tuttavia, in alcuni casi l'acromegalia si presenta con segni fenotipici meno incisivi, rendendo ancora più difficile il sospetto di malattia. È noto infatti che la tipica *facies* acromegalica è presente in circa

il 75% dei pazienti con adenoma ipofisario GH-secrente e in non oltre la metà di quelli con adenoma ipofisario che secrene sia GH che altre tropine ipofisarie (in genere PRL, FSH e/o TSH). Alcuni casi aneddotici di pazienti acromegalici con fisionomia del tutto aspecifica e modificazioni fenotipiche limitate a un moderato incremento della circonferenza anulare o del volume plantare sono stati pubblicati sin dal 1987. In tali casi i livelli ematici di IGF-1 (e a volte anche di GH) sono comunque elevati e le classiche complicanze sistemiche dell'acromegalia sono spesso più o meno sfumatamente presenti già al momento della diagnosi (Fig. 1). Tale forma di malattia è stata definita acromegalia clinicamente silente³. La diagnosi di acromegalia, anche nelle forme clinicamente silenziose, si basa sulla determinazione delle concentrazioni di IGF-1 in circolo e sulla mancata soppressione dei livelli sierici di GH durante carico orale di glucosio (75 g, OGTT). In accordo con le attuali linee guida, la diagnosi di acromegalia viene posta in presenza di valori di IGF-1 al di sopra del range di normalità stratificato per decade di vita e livelli di GH maggiori di 1,0 ng/ml, che non si riducono adeguatamente (< 0,4 ng/ml) durante OGTT⁴. Nei pazienti con *acromegalia clinicamente silente* sia i livelli di GH che quelli di IGF-1 sono a volte solo



Figura 1.

Caratteristiche fisionomiche di una donna con acromegalia classica (a sinistra) e di una giovane paziente con acromegalia clinicamente silente (a destra) ma già con artralgie, diabete mellito e gozzo nodulare.

moderatamente aumentati e la sensibilità del dosaggio utilizzato diventa fondamentale per una corretta diagnosi. Studi in vitro hanno dimostrato che gli adenomi responsabili di *acromegalia clinicamente silente* secernono GH episodicamente e in quantità relativamente ridotta, e ciò probabilmente potrebbe impedire il raggiungimento di concentrazioni circolanti di IGF-1 sufficienti a causare i classici effetti clinici dell'acromegalia. Recentemente Wade et al. hanno dimostrato che l'acromegalia clinicamente silente è decisamente meno rara di quanto precedentemente ritenuto, essendo stata diagnosticata nella metà dei pazienti operati per adenoma ipofisario con analisi immunocitochimica positiva per GH³. Inoltre essa è frequente nei pazienti con adenomi ipofisari a secrezione ormonale mista, in cui l'ipersecrezione di GH si associa a quella di altre tropine ipofisarie (soprattutto prolattina, PRL, ma anche ACTH, ormone adrenocorticotropo, gonadotropine o TSH). In queste condizioni l'aspetto fenotipico e il quadro clinico sono spesso determinati dall'ormone co-secreto piuttosto che dall'eccesso di GH. Nello studio di Wang et al., per esempio, una erronea diagnosi di adenoma ipofisario PRL-secernente era stata posta inizialmente in molti pazienti con *acromegalia clinicamente silente*, perché il quadro clinico era caratterizzato soprattutto da galattorrea ed oligo-amenorrea nella donna o da disfunzione erettile nell'uomo e i livelli di prolattina erano moderatamente aumentati⁵. Per tale motivo, la determinazione dei livelli sierici di IGF-1 andrebbe effettuata nei pazienti con iperprolattinemia moderata, quando sono riferiti sintomi di acromegalia o in presenza di almeno una delle sue complicanze sistemiche.

Epidemiologia

Durante gli ultimi 15 anni, studi condotti mediante registri nazionali di patologia in Spagna, Belgio, Inghilterra o Finlandia hanno dimostrato che l'acromegalia è una malattia rara con una prevalenza di 60-90 casi per milione di abitanti (cpm) e una incidenza che raramente supera 1-2 casi per 100.000 abitanti per anno. È possibile, tuttavia, che in tali studi la prevalenza e l'incidenza di acromegalia siano sottostimate, in quanto i casi registrati sono in genere solo quelli diagnosticati e curati

presso centri di riferimento che partecipano attivamente all'aggiornamento dei registri ufficiali di malattia, mentre è probabile che i pazienti seguiti da specialisti endocrinologi indipendenti o presso strutture non specializzate non vengano calcolati. Questa ipotesi sembra avvalorata, in effetti, dallo studio condotto da Daly et al. nella provincia di Liegi (Belgio), in collaborazione con i medici di famiglia che hanno verificato direttamente il numero e le caratteristiche di tutti i loro pazienti con adenoma ipofisario⁶. Secondo questo studio, infatti, gli adenomi ipofisari avrebbero una prevalenza pari a 1 caso ogni 1.064-1.289 abitanti, ponendosi come i tumori benigni del sistema nervoso centrale più frequentemente diagnosticati, e il sottotipo GH-secernente dimostrerebbe una prevalenza di 125 cpm. Ancor più recentemente Gruppeta et al. hanno condotto un analogo studio epidemiologico nell'arcipelago di Malta, dove le condizioni geografiche unitamente alla particolare organizzazione sanitaria hanno reso possibile il verosimile recupero integrale della casistica, confermando una prevalenza di acromegalia pari a 124 cpm⁷.

In Italia non sono stati condotti altri studi analoghi, almeno in tempi recenti, ma nel 2010 noi abbiamo pubblicato uno studio riguardante l'epidemiologia dell'acromegalia nella provincia di Messina⁸. In effetti, nel nostro paese non è operativo un registro specifico di patologia, ma in Sicilia la nostra UOC di endocrinologia rappresenta un centro di riferimento per le patologie ipofisarie ormai da oltre 25 anni. Ciò comporta che presso il nostro centro è curata la quasi totalità dei pazienti della nostra provincia. Inoltre questo studio è stato condotto in collaborazione con Azienda Sanitaria Provinciale (ME-205), che ha fornito i piani terapeutici di tutti i pazienti acromegalici trattati con analoghi della somatostatina. In questo modo, l'analisi epidemiologica si è approssimata quanto più possibile ai dati reali, restando fuori dallo studio solo i pazienti diagnosticati e definitivamente curati chirurgicamente al di fuori della Sicilia, che sappiamo non essere molti in base a informazioni raccolte presso gli altri centri di riferimento in Italia. Per mezzo di questa indagine, abbiamo accertato che nella provincia di Messina la prevalenza di acromegalia è pari a 97 cpm, quindi in linea con quanto pubblicato in molti studi condotti in altre nazioni europee. Nel nostro studio, inoltre, il territorio della provincia di Messina è stato diviso in 4 aree in base al grado di urbanizzazione e industrializzazione. Il rischio relativo di malattia (RR) è risultato significativamente maggiore nell'area di Milazzo-Valle del Mela, rispetto a quello misurato nel resto della provincia (RR 2,36, 95% IC 1,20-4,64, $p = 0,01$). Inoltre, in confronto al rischio calcolato nell'area comprendente i comuni della costa ionica, l'RR è risultato significativamente maggiore nell'area del comune di Messina (RR 4,39, 95% IC 1,05-18,43, $p = 0,027$) e soprattutto nell'area di Milazzo-Valle del Mela (RR 8,03, 95% IC 1,76-36,63, $p = 0,0014$). La prevalenza di acromegalia è risultata pari a 26 cpm nell'area ionica, a 84 cpm (p NS) nell'area prospiciente il mar Tirreno e comprendente anche le Isole Eolie (esclusa l'area Milazzo-Valle del Mela), a 115 cpm nel Comune di Messina e a 210 cpm nell'area di Milazzo-Valle del Mela.

Tuttavia, se questa è l'epidemiologia dei casi noti, molti studi inducono a ipotizzare che vi sia una percentuale assai elevata di acromegalici non diagnosticati. Per esempio, uno studio pubblicato nel 2008 e basato sulla determinazione dei livelli di IGF-1 in 6.773 persone che si erano recati nell'arco della stessa mattinata in ambulatori di primo soccorso in Germania (più di 500 ambulatori parteciparono a questo studio) per i più vari problemi di salute, ha permesso di individuare 1 caso già diagnosticato di acromegalia e 6 nuovi pazienti, di cui 4 con malattia clinicamente silente⁹. Allo stesso modo, uno studio condotto in Brasile più recentemente e consistito nella somministrazione di un questionario basato solo su 2 elementari domande (Hai dovuto allargare gli anelli? Sei costretto a calzare scarpe di misura maggiore rispetto al passato?) a pazienti che si erano recati dal loro medico di famiglia ha permesso di diagnosticare 6 nuovi casi di acromegalia su 17.000 persone intervistate¹⁰. Questi studi dimostrano che la reale prevalenza dell'acromegalia può triplicare se si presta maggiore attenzione a segni quali l'allargamento della circonferenza anulare o l'ampliamento dell'area podoplantare, che di norma non sono spontaneamente riferiti al medico curante, e addirittura può decuplicare se nei pazienti con potenziali comorbidità si dosano i livelli di IGF-1.

Risulta evidente sulla base di tali esperienze che la maggior parte dei pazienti acromegalici rimangono senza diagnosi per molti anni o per sempre. Non bisogna dimenticare che, a parte il maggiore rischio di morte (con una vita media inferiore di circa 10 anni rispetto a individui sani), la mancata diagnosi comporta danni sociali ed economici incalcolabili. Infatti, il paziente con acromegalia ancora non diagnosticata e non curata lamenta una pessima qualità di vita, difficoltà di inserimento nel tessuto sociale ed economico e problemi relazionali in ambito familiare, oltre a generare costi incongrui per la diagnosi e cura delle tante e persistenti comorbidità sistemiche che solo la normalizzazione dei livelli di GH e/o IGF-1 può alleviare, con benefici per il paziente stesso e per il sistema sanitario.

Uno studio epidemiologico nella Sicilia Orientale

Nel tentativo di promuovere l'emersione dei casi misconosciuti di acromegalia, individuare la reale epidemiologia in Sicilia e accrescere la sensibilità dei medici di famiglia verso questa malattia tanto apparentemente rara quanto chiaramente drammatica, abbiamo promosso una indagine epidemiologica in collaborazione con un gruppo di medici della SIMG operanti nell'area della Sicilia Orientale. Gli obiettivi della ricerca consistono nella individuazione di tutti i casi di acromegalia registrati nei database clinici dei medici di famiglia che partecipano allo studio e nella individuazione, attraverso codici ICD-9, di quei pazienti che sono affetti da patologie che spesso complicano l'acromegalia. Nei pazienti che presentano la concomitanza di tali comorbidità, si procede alla determinazione della concentrazione di IGF-1 in circolo. Quando tale marker di malattia è elevato si procede alla esecuzione di indagini di 2° (OGTT con

determinazione di GH) e di 3° livello (RMN ipofisi), prima di avviare protocolli diagnostici per la valutazione delle complicanze sistemiche dell'acromegalia.

I dati preliminari dello studio, condotto da 27 medici su 35 inizialmente interpellati, saranno presentati al prossimo Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) in programma alla fine di Maggio a Taormina (Messina). Su un totale di 37348 assistiti sono stati individuati 6 pazienti con acromegalia già diagnosticata (4 maschi e 2 femmine), da cui si evince una prevalenza di 160 cpm. Tutti i pazienti presentavano un macroadenoma ipofisario che era stato trattato chirurgicamente. La terapia farmacologica con analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione era praticata da 3 pazienti e con pegvisomant da un quarto. Un paziente era stato trattato anche con radiocirurgia. L'acromegalia era complicata da diabete mellito in un caso, da cardiomiopatia acromegalica in 2 casi, e da sindrome delle apnee notturne in 4 casi. Un paziente presentava anche sindrome del tunnel carpale e 2 gozzo multinodulare. Su 21.919 individui, 12 presentavano prognatismo, 143 sindrome delle apnee notturne e 614 sindrome del tunnel carpale. Su 14 pazienti che erano affetti sia da sindrome delle apnee notturne che da sindrome del tunnel carpale, un paziente ha presentato livelli aumentati di GH e IGF-1. Questi risultati ci autorizzano a ritenere che anche in Sicilia la prevalenza di acromegalia già diagnosticata è maggiore di quanto riportato in tutti gli studi epidemiologici basati sui registri nazionali di malattia e da noi evidenziato nella provincia di Messina. Inoltre altri casi finora non riconosciuti possono essere individuati sulla base di uno screening informatico, selezionando i casi in cui è opportuno eseguire il dosaggio dei livelli sierici di IGF-1.

Questo studio conferma inoltre, qualora ce ne fosse bisogno, l'importanza della relazione ospedale territorio e la necessità di organizzare l'assistenza specialistica su modelli *hub and spoke* per ottenere cure di qualità con razionali investimenti economici.

Bibliografia

- 1 Melmed S. *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest 2009;119:3189-202.
- 2 Knutzen R, Ezzat S. *The cost of medical care for the acromegalic patient*. Neuroendocrinology 2006;83:139-44.
- 3 Wade AN, Baccon J, Grady MS, et al. *Clinically silent somatotroph adenomas are common*. Eur J Endocrinol 2011;165:39-44.
- 4 Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al; Acromegaly Consensus Group. *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3141.
- 5 Wang M, Mou C, Jiang M, et al. *The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases*. Eur J Endocrinol 2012;166:797-802.
- 6 Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4769-75.
- 7 Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. *Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta*. Pituitary 2013;16:545-53.

- ⁸ Cannavò S, Ferràù F, Ragonese M, et al. *Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area.* Eur J Endocrinol 2010;163:509-13.
- ⁹ Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. *High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels.* Clin Endocrinol 2008;69:432-5.

- ¹⁰ Rosario PW, Calsolari MR. *Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units.* Pituitary 2012;15:179-83.

Sezione di autovalutazione

1) L'acromegalia è causata più frequentemente da:

- a. un macroadenoma ipofisario
- b. un microadenoma ipofisario
- c. un tumore neuroendocrino

2) Negli studi epidemiologici più recenti basati su registri di malattia, la prevalenza di acromegalia è intorno a:

- a. 1000 casi x milione di abitanti
- b. 500 casi x milione di abitanti
- c. 100 casi x milione di abitanti

3) L'acromegalia clinicamente silente si può riscontrare più facilmente nei pazienti con:

- a. gozzo
- b. prolattinoma
- c. malattia di Cushing

4) La cosecrezione di TSH in un adenoma GH secernente:

- a. maschera gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH
- b. esalta gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH
- c. non modifica gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH

5) Nei pazienti con acromegalia clinicamente silente i livelli di IGF-1 sono in genere:

- a. molto elevati
- b. moderatamente elevati
- c. normali

