

Storia di un giovane signore divenuto assiduo frequentatore dell'ambulatorio del suo medico di fiducia

Premessa

L'acromegalia è una malattia rara ma estremamente invalidante. Secondo alcuni studi epidemiologici la sua prevalenza sembra essere inferiore a 125 casi per milione di abitanti. In circa il 98% dei casi essa è causata da un tumore ipofisario che secreta una quantità eccessiva di ormone della crescita (GH), ma la maggior parte dei segni e sintomi della malattia sono conseguenti all'ipersecrezione di somatomedina-C (IGF-1), la cui sintesi è stimolata appunto dal GH a livello epatico e in quasi tutti gli organi e tessuti biologici. L'acromegalia si sviluppa quasi sempre in età adulta, con un picco intorno alla 5^a decade di vita e con un rapporto fra uomini e donne pressoché paritetico¹. Nei rari casi in cui il tumore ipofisario si forma in età infantile il quadro clinico che ne deriva è quello dell'acro-gigantismo, condizione caratterizzata da una statura estremamente elevata (in genere superiore ai 200-220 cm), ma associata ad una salute sorprendente fragile. L'acromegalia determina modificazioni fisionomiche che ne dovrebbero rendere abbastanza facile l'identificazione. Eppure l'intervallo medio fra comparsa dei primi segni e diagnosi definitiva è sempre di molti anni (in media 8, ma spesso più di 15-20). Tale ritardo è ancora più paradossale perché la malattia è diagnosticabile con estrema facilità e con costi estremamente contenuti, purché sia sospettata. Infatti una singola determinazione dei livelli di IGF-1 in circolo è in genere sufficiente per confermare il sospetto, soprattutto se eseguita presso un laboratorio affidabile, con metodiche di recente generazione e con intervalli di riferimento appropriati per le fasce d'età della popolazione. A parte le modificazioni fisionomiche, l'aumento della circonferenza anulare (che costringe appunto ad allargare gli anelli) e l'ampliamento della superficie podo-plantare (che comporta la necessità di calzare scarpe di misura maggiore), il paziente affetto da acromegalia presenta un corredo di complicanze endocrino-metaboliche e sistemiche che, per quanto all'inizio possano essere estremamente subdole, ne condizionano la qualità di vita, la salute e, alla fine, la sopravvivenza. Infatti la sua vita media risulta di circa 10 anni più breve rispetto a quella della popolazione di controllo. Ma le numerose patologie che lo affliggono rappresentano anche un costo sociale difficilmente quantificabile. A parte i costi derivanti da procedure diagnostiche e misure terapeutiche (generalmente inefficaci per la persistenza della malattia primitivamente responsabile della stessa complicanza), la compromissione delle relazioni familiari e sociali, l'incapacità a svolgere alcune attività lavorative, i numerosi giorni di assenza dal lavoro per malattia e le eventuali degenze ospedaliere incidono in maniera incalcolabile sulla spesa sociale. Se tale costo è moltiplicato per gli anni di ritardata diagnosi, sia in tutti i casi noti che in quelli ancora non diagnosticati, il danno che ne risulta per il sistema sanitario è davvero ingente (Fig. 1).

Step 1

B.P. è un uomo di 36 anni, sovrappeso (BMI 26), ex fumatore, imprenditore. Non è sposato e non ha figli. Svolge una vita dinamica, che lo ha sempre soddisfatto e stimolato, ma da circa 6-9 mesi avverte una ingiustificabile stanchezza e lamenta artralgie sia al rachide che alle piccole articolazioni. Si sveglia stanco e ha la sensazione di non dormire bene. A volte si sveglia durante la notte per le parestesie alle mani o per i crampi agli arti inferiori. Tale malessere ha iniziato a condizionare pesantemente la sua vita di relazione e la sua produttività. Negli ultimi mesi ha consultato sempre più spesso il suo medico di famiglia per tale sintomatologia

Salvatore Cannavò

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Endocrinologia, Università di Messina; UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico G. Martino, Messina

OBIETTIVI

- **Approfondire l'algoritmo diagnostico, di laboratorio e strumentale, finalizzato all'accertamento dell'acromegalia e delle sue complicanze endocrino-metaboliche e sistemiche**

CORRISPONDENZA

SALVATORE CANNAVÒ
cannavos@unime.it

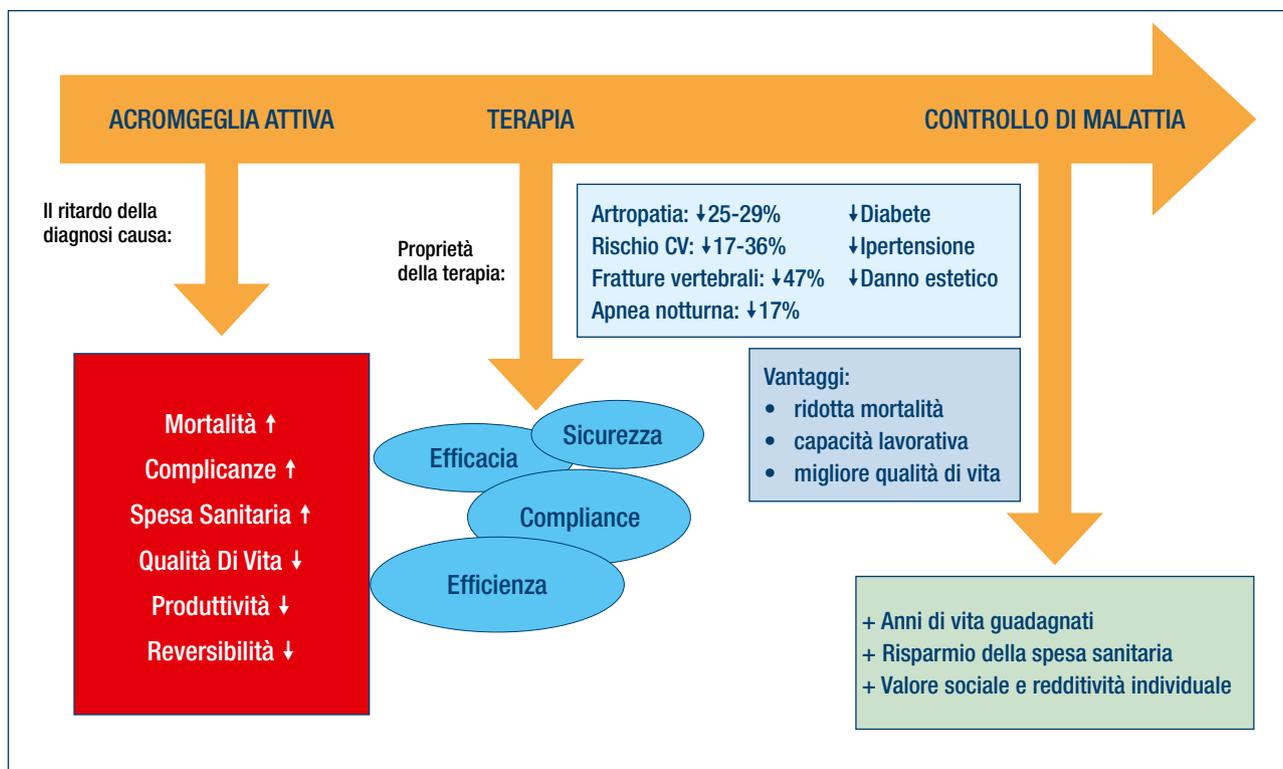


Figura 1.

Conseguenze dell'acromegalia e benefici indotti dal suo corretto trattamento (da Ben-Shlomo et al., 2011, mod.)⁸.

e perché le terapie e le soluzioni che gli sono state consigliate sia dal medico di fiducia che da alcuni specialisti si rivelano sostanzialmente inefficaci. Inoltre da circa un anno ha notato riduzione della libido e a volte difficoltà a raggiungere e mantenere l'erezione durante i rapporti che sono diventati sempre più sporadici. Soprattutto la cefalea, che a dire il vero già da molti anni era fastidiosa e poco sensibile agli analgesici, è diventata sempre più frequente. Per questo motivo esegue di sua iniziativa un esame RMN dell'encefalo senza mezzo di contrasto che mette in evidenza solo una piccola lesione espansiva (7 mm di diametro) all'interno della ghiandola ipofisaria, che il radiologo ha refertato come probabile adenoma ipofisario, ma che un neurologo ha escluso possa causare la cefalea.

Domanda

Quale importanza si deve attribuire al riscontro incidentale (l'esame RMN dell'encefalo era stato eseguito per la cefalea) di una piccola lesione espansiva ipofisaria (come sarebbe più corretto definire ciò che è stato refertato come sospetto adenoma ipofisario)?

Risposta

Il riscontro incidentale di una lesione espansiva ipofisaria durante esami ad alta risoluzione dell'encefalo (RMN o TC) è evenienza tutt'altro che infrequente. Molto spesso si tratta di piccole cisti disontogenetiche o di disomogeneità del tessuto ipofisario, comunque normale. Alcuni studi dimostrano che lesioni intrasellari (< 1 cm di diametro) si possono riscontrare nel 10% dei pazienti

che si sottopongono a esami radiologici avanzati (TC o RMN) per le più svariate indicazioni, mentre lesioni di maggiori dimensioni sono diagnosticate nello 0,3% dei casi². Il 90% delle lesioni intrasellari non determinano disturbi neuro-oftalmologici, neurologici o endocrinologici e, quindi, meritano solo una periodica rivalutazione. Nei casi restanti, invece, tali lesioni possono avere conseguenze cliniche di un certo rilievo, soprattutto imputabili all'ipersecrezione di ormoni ipofisari. Molto spesso gli adenomi ipofisari secernono eccessive quantità di PRL, mentre l'ipersecrezione di GH (acromegalia) o di ACTH (malattia di Cushing) è certamente meno frequente. L'ipersecrezione di TSH (che causa ipertiroidismo secondario) o gonadotropine (FSH e/o LH) è assai rara.

Domanda

Come comportarsi in presenza di una piccola lesione ipofisaria riscontrata incidentalmente durante un esame RMN dell'encefalo?

Risposta

Prima di richiedere esami ormonali è necessario valutare bene il quadro clinico del paziente, riconsiderare la sua anamnesi remota e recente e i motivi che hanno motivato l'esecuzione dell'indagine radiologica. È importante osservare criticamente il suo fenotipo, le caratteristiche fisionomiche e l'aspetto fisico complessivo. Poi è necessario indagare dettagliatamente lo stato di salute psichico e fisico, anche alla ricerca di segni che non sembrerebbero rilevanti dal punto di vista clinico (chi riferirebbe

spontaneamente al medico che ha dovuto allargare la fede nuziale o che non riesce a utilizzare calzature che andavano bene fino a pochi anni prima?). Nelle donne, è importante raccogliere una accurata anamnesi ostetrico-ginecologica ed escludere la presenza di galattorrea.

Domanda

È necessario richiedere l'esame computerizzato del campo visivo in un paziente che presenta una lesione ipofisaria solo intrasellare?

Risposta

Se il paziente non riferisce difetti campimetrici soggettivi, scotomi o fosfeni, l'esecuzione della perimetria computerizzata non è necessaria. Al contrario, se egli lamenta tali sintomi è indicato eseguire il campo visivo computerizzato e la tomografia ottica a coerenza di fase (OCT). Una eventuale sindrome chiasmatica causata da un adenoma ipofisario si caratterizza in genere per l'esistenza di scotomi relativi o assoluti concentrati nei quadranti supero-laterali del campo visivo. Ciò è determinato dalla compressione dal basso verso l'alto delle fibre che decorrono e si incrociano nella parte mediale del chiasma ottico, ma in alcuni casi la compressione può essere indirettamente causata dall'aumento della pressione del liquor contenuto nella cisterna soprasellare (posta fra ipofisi e chiasma). L'OCT fornisce invece informazioni sullo stato di salute delle fibre nervose che trasmettono il segnale luminoso, ed evidenzia eventuali condizioni di sofferenza neuronale.

Domanda

In seguito al riscontro incidentale di una piccola lesione ipofisaria è necessario richiedere il dosaggio della PRL e degli indici di funzione tiroidea (TSH, FT3 e FT4)?

Risposta

La determinazione dei livelli di PRL è fondamentale. Infatti, l'iperprolattinemia è l'alterazione endocrina più frequentemente riscontrata in tali condizioni. In genere è sufficiente una sola determinazione purché eseguita correttamente (in condizioni di sufficiente tranquillità e almeno 1 ora dopo il risveglio; in fase follicolare precoce nella donna), soprattutto se sono presenti sintomi correlabili (oligo-amenorrea e/o galattorrea nella donna, disfunzione erettile e/o infertilità nell'uomo)³. Da notare che se la PRL è aumentata, non è detto che non siano presenti anche altre ipersecrezioni ormonali, ed è necessario ricordare che la definizione di una corretta diagnosi endocrinologica è fondamentale per l'adeguato inquadramento terapeutico. Il prelievo seriato (impropriamente definito pulsatilità) della PRL, invece, non è più indicato come indagine di primo livello e deve essere richiesto solo in caso di risultati incongrui rispetto al quadro clinico. Nel caso in cui il dosaggio della PRL dovesse risultare normale è assolutamente inutile ripeterlo successivamente.

Lesioni ipofisarie di piccole dimensioni (< 1 cm di diametro) in genere non determinano alterazioni dei livelli di FT4, FT3 e TSH, a meno che non siano causa di ipertiroidismo secondario (microa-

denoma ipofisario TSH-secerne). In tal caso, però, è presente in genere un quadro di tireotossicosi.

Domanda

Quali altri ormoni è necessario allora richiedere?

Risposta

La determinazione dei livelli sierici di IGF-1 deve essere richiesta anche quando non sono evidenti chiari segni di acromegalia. Una elevazione dei livelli di IGF-1 può essere isolata o associata a quella della PRL. Almeno nel 5% dei pazienti con iperprolattinemia, in effetti, è presente un adenoma ipofisario GH-PRL secernente e la terapia con dopamino-agonisti potrebbe non essere appropriata. In questi soggetti, se anche i segni fisionomici sono assenti, spesso sono già presenti le comorbilità causate dall'eccesso di GH e IGF-1. Inoltre, è necessario richiedere il dosaggio del cortisolo sierico del mattino, dopo assunzione di 2 compresse di desametasone da 0,5 mg alle 23,30 del giorno prima (Test di Nugent), per escludere l'ipersecrezione di ACTH (malattia di Cushing). Meno sensibile, ma spesso comunque utile, è la determinazione del cortisolo nelle urine delle 24 ore (cortisolo libero urinario, CLU). Anche la malattia di Cushing si presenta a volte in forma subclinica o sfumata e il suo riconoscimento può essere difficile. Nell'uomo è necessario richiedere anche il dosaggio del testosterone totale, mentre nella donna il dosaggio di FSH è indicato solo se è presente amenorrea. Infatti una regolare ciclicità mestruale esclude di per se una condizione di ipogonadismo, anche se può sussistere anovulatorietà o insufficienza luteinica che causa infertilità malgrado una regolare ciclicità mestruale.

Step 2

Nel nostro paziente, i dosaggi ormonali dimostrano un evidente incremento dei livelli di IGF-1, una lieve iperprolattinemia e una riduzione marcata dei livelli di testosterone totale. Invece, le concentrazioni di FSH, LH, FT4 e TSH sono risultate nella norma, così come normalmente soppresso risulta essere il cortisolo dopo test di Nugent (v.n. < 18 ng/ml) e il CLU.

Domanda

Dato che i livelli di IGF-1 sono aumentati, è necessario dosare il GH?

Risposta

La determinazione dei valori circolanti di GH è certamente necessaria, ma a questo punto il paziente dovrebbe già essere indirizzato presso centri endocrinologici di riferimento per la diagnosi e cura delle malattie ipofisarie. Se il livello di GH è estremamente elevato (> 20-25 ng/ml), il singolo prelievo basale può essere considerato diagnostico. Tuttavia in molti casi di acromegalia i livelli di GH sono di poco aumentati, o addirittura rientrano nell'intervallo di normalità indicato dal laboratorio (in effetti sia la sensibilità che la specificità diagnostica dei livelli di GH è piuttosto bassa). In tutti questi casi è necessario misurare i livelli sierici

di GH dopo carico orale di glucosio (OGTT, glucosio 75 g per os), che negli acromegalici non si sopprimono adeguatamente. Infatti, negli individui sani, tali valori si riducono fino a non essere dosabili (< 0,4 ng/ml) entro 120 minuti dalla assunzione del glucosio ⁴.

Domanda

Ma se il paziente è diabetico, si può eseguire comunque l'OGTT per la determinazione dei livelli di GH?

Risposta

Non esiste una controindicazione assoluta all'esecuzione del test nel paziente diabetico, se non in presenza di valori glicemici estremamente elevati. Tuttavia, in questi casi è convenzione sostituire l'OGTT con la determinazione seriata (pulsatilità) dei livelli di GH, evitando la somministrazione del glucosio. In pratica, si eseguono 3 o 4 prelievi per la determinazione dei livelli di GH nell'arco di 2 ore, direttamente da un ago-canula posto a permanenza ed evitando condizioni di stress. Anche in queste condizioni la concentrazione circolante di GH si deve ridurre fino a valori inferiori a 1 ng/ml, per escludere l'acromegalia.

Domanda

Ma, oltre alla determinazione dei livelli di GH, nel paziente acromegalico è necessario dosare anche glicemia e insulinemia durante OGTT?

Risposta

Certamente sì. Il paziente acromegalico presenta un elevato rischio di sviluppare ridotta tolleranza ai carboidrati e diabete mellito secondario. La prevalenza delle alterazioni glucidiche in corso di acromegalia varia ampiamente da uno studio all'altro (15-40% dei casi), anche in funzione delle caratteristiche genetiche della popolazione studiata. Sebbene una marcata iperglicemia sia rara, anche il paziente acromegalico può andare incontro a coma chetoacidotico. Anzi, in alcuni casi la diagnosi di acromegalia viene posta proprio in occasione di ricoveri causati da tale complicanza acuta. Non raramente la cura dell'acromegalia risolve o migliora la condizione di diabete mellito.

Domanda

Ma alla luce delle evidenze che stanno emergendo in questo paziente, è ancora corretto definire "incidentaloma" la lesione ipofisaria che era stata riscontrata mediante la RMN?

Risposta

È evidente che la lesione ipofisaria è un adenoma ipofisario GH-secerente che causa acromegalia. Una più attenta valutazione dei segni e sintomi lamentati dal paziente ormai da diverso tempo lo avrebbe dovuto far sospettare precedentemente. Le artralgie, le parestesie (sindrome del tunnel carpale), la disfunzione erettile e soprattutto la cefalea avrebbero dovuto indurre il sospetto di acromegalia ancor prima di eseguire la RMN. Infatti, la

cefalea è un sintomo riferito assai frequentemente dai pazienti acromegalici, e spesso è ostinata, resistente ai farmaci e al riposo notturno. Insieme alle artralgie rappresenta la principale causa della compromissione della qualità di vita, per molti anni prima della diagnosi.

Domanda

Quali altri segni o sintomi devono far pensare all'acromegalia?

Risposta

È inutile ribadire che spesso l'acromegalia si diagnostica guardando un po' più attentamente il volto del paziente, le sue mani e, al limite, i suoi piedi. È anche vero, però, che non sempre le caratteristiche fisionomiche sono così indicative. Il termine di acromegalia clinicamente silente è stato coniato proprio per definire questi casi. D'altra parte, un recente studio ha sottolineato come molti casi di acromegalia si possano sospettare ancor prima della visita medica, semplicemente somministrando ai pazienti in sala d'attesa un questionario basato su due sole domande (hai dovuto allargare l'anello? Hai dovuto acquistare calzature di misura maggiore rispetto a qualche anno fa?) ⁵. L'esperienza insegna anche che aver già visto qualche paziente acromegalico incrementa la sensibilità del medico, e spesso anche dei suoi collaboratori (segretarie, infermieri), per il riconoscimento più precoce dei segni tipici di malattia.

Domanda

Dato che i valori di funzionalità tiroidea nel nostro paziente sono normali, è necessario eseguire anche una ecografia della tiroide?

Risposta

Eeguire una ecografia tiroidea alla diagnosi di acromegalia è sicuramente necessario perché il gozzo semplice o nodulare è presente in circa l'80% dei casi. Alcuni studi hanno anche dimostrato una maggiore prevalenza di carcinoma differenziato della tiroide ⁶. La predisposizione a sviluppare gozzo in associazione all'acromegalia è probabilmente dovuta all'azione proliferativa indotta sia dall'IGF-1 che dal GH direttamente sulla cellula follicolare tiroidea. Tuttavia, alcuni studi hanno sottolineato come anche l'iperinsulinismo possa svolgere un ruolo non secondario. È evidente che anche in questo caso un adeguato controllo dei livelli di GH e IGF-1 è un requisito necessario per la riduzione del rischio di sviluppare gozzo e tumori della tiroide.

Step 3

Il nostro paziente acromegalico non solo presenta ipogonadismo (con disfunzione erettile), ma anche alcune complicanze sistemiche a carico del tessuto osteo-cartilagineo (artrosi) e del sistema nervoso periferico (sindrome del tunnel carpale). L'ecografia della tiroide ha dimostrato la presenza di gozzo multinodulare, che al successivo esame citologico mediante agoaspirato ecoguidato si è rivelato essere di tipo colloidocistico. Il profilo glicemico

durante OGTT risulta invece normale, così come i parametri del metabolismo lipidico. A volte nei pazienti acromegalici è evidente un modesto incremento dei livelli di colesterolo LDL e, più marcato, dei trigliceridi. L'acromegalia presenta però molte altre complicanze che è necessario indagare al momento della diagnosi. La presenza di alcune di esse, fra l'altro, ha un ruolo importante nella scelta terapeutica che si dovrà adottare per raggiungere il controllo dell'acromegalia.

A parte il diabete mellito, il gozzo, l'artropatia e la sindrome del tunnel carpale, l'acromegalia provoca alcune complicanze a carico dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio e un elevato rischio oncologico, soprattutto a carico dell'apparato gastroenterico. Pertanto un inquadramento generale dello stato di salute del paziente è quanto mai necessario.

Domanda

Quali sono le complicanze più frequenti a carico dell'apparato cardiocircolatorio?

Risposta

Un terzo dei pazienti presentano ipertensione arteriosa diastolica o sistodiastolica anche in giovane età. La sua patogenesi è multifattoriale, perché dovuta in parte a un'azione diretta del GH e dell'IGF-1, e in parte alla insulinoresistenza, all'ipertono adrenergico e all'iperaldosteronismo secondario. La valutazione ecocardiografica dimostra ipertrofia biventricolare, indipendente dalla presenza di ipertensione, nel 40% dei casi, ma la cardioRMN è capace di rivelare la stessa alterazione nel 60% dei pazienti. L'ipertrofia cardiaca rappresenta il primo stadio di una peculiare miocardiopatia, definita appunto acromegalica, che coinvolge sia il ventricolo sinistro che il destro ed evolve verso la disfunzione diastolica e sistolica, fino allo scompenso cardiaco congestizio che è la più frequente causa di morte. La cardiopatia acromegalica è più frequente e più grave nei pazienti diabetici ed ipertesi.

Domanda

Quale è la complicanza più importante a carico dell'apparato respiratorio?

Risposta

La complicanza più rilevante a carico dell'apparato respiratorio nel paziente acromegalico è senza dubbio la sindrome delle apnee notturne (OSAS), che non di rado è già grave al momento della diagnosi. L'OSAS è prevalentemente di tipo ostruttivo e imputabile soprattutto all'edema e all'ipertrofia dei tessuti molli dell'orofaringe e del rinofaringe, anche se alla sua patogenesi concorrono anche le alterazioni a carico dello scheletro toracico e dei muscoli respiratori. In genere se l'OSAS è di grado lieve o moderato la cura dell'acromegalia è in grado di risolvere le alterazioni respiratorie ed evitarne la progressione.

Domanda

Cosa è necessario fare per la prevenzione del rischio oncologico?

Risposta

Le linee guida internazionali sulla gestione del paziente acromegalico raccomandano esclusivamente l'esecuzione della pancolonscopia, che deve essere però eseguita dopo una pulizia intestinale particolarmente accurata. Infatti il dolico-mega-colon è caratteristico della malattia e un transito intestinale particolarmente rallentato è assai frequente. Fra le neoplasie, il carcinoma del colon rappresenta la principale causa di morte negli acromegalici. In effetti, la poliposi recidivante del colon e del retto-sigma è riscontrata in molti pazienti acromegalici, indipendentemente da predisposizione familiare, età e sesso. Anche in questo caso, la cura dell'acromegalia si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di recidiva e di progressione neoplastica.

Commento

Il paziente risulta affetto da acromegalia causata da un microadenoma ipofisario e complicata da ipogonadismo, osteo-artropatia, sindrome del tunnel carpale, gozzo e ipertrofia ventricolare. Se la diagnosi fosse stata ulteriormente ritardata, la comparsa di ulteriori complicanze sarebbe stata assai probabile⁷. L'approccio terapeutico a tale patologia si avvale oggi di numerose alternative chirurgiche, farmacologiche e radioterapiche⁸. In effetti, però, nei pazienti con adenoma ipofisario facilmente resecabile e con basso rischio anestesilogico, quale è il nostro paziente, la terapia di prima linea resta l'intervento neurochirurgico effettuato per via transnasosfenoidale, eventualmente mediante approccio endoscopico. Infatti in queste ideali condizioni la percentuale di successo è superiore al 70-80%, se il chirurgo è sufficientemente esperto. È questo uno dei motivi per cui i pazienti acromegalici dovrebbero fare riferimento, sia per la diagnosi che per la terapia, a centri endocrinologici di provata esperienza presso cui operano team multidisciplinari, costituiti anche da neurochirurghi, neuroradiologi e neuro-oftalmologi, che possano garantire una assistenza integrata. Presso questi centri, anche altri specialisti (cardiologi, neurologi, radioterapisti, gastroenterologi) acquisiscono esperienza specifica nella gestione e cura del paziente acromegalico. Tuttavia, quasi il 70% degli adenomi ipofisari GH secernenti sono macroadenomi, a volte anche aggressivi e invasivi. In questi casi, la chirurgia difficilmente può essere radicale e altri approcci terapeutici devono essere presi in considerazione. Le alternative alla chirurgica sono costituite da terapie farmacologiche e dalla radioterapia. I farmaci oggi disponibili sono soprattutto gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione (octreotide e lanreotide) e un antagonista recettoriale del GH (pegvisomant). Mediante questi farmaci è possibile ottenere il controllo dell'ipersecrezione di GH e IGF-1 in oltre il 90% dei casi. Infine, la radioterapia si basa oggi quasi esclusivamente sulla chirurgia radiostereotassica (gamma-knife o cyber-knife) che permette di irradiare con altissima precisione ed efficienza lesioni o residui tumorali soprattutto di piccole dimensioni, con ridotti effetti collaterali. Infine, è necessario ricordare che l'acromegalia e le sue complicanze restano un problema di salute cronico anche quando la terapia consente il controllo della malattia. Inoltre, il rischio di recidiva è molto basso ma non assente. Per questo

motivo, il paziente deve essere motivato a sottoporsi a periodici controlli endocrinologici *sine die*.

Bibliografia

- ¹ Melmed S. *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest 2009;119:3189-202.
- ² Molitch ME. *Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas*. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:151-71.
- ³ Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al., Endocrine Society. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-88.
- 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;95:3141-8.
- ⁵ 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.
- ⁶ Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al. *High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly*. Clin Endocrinol 2005;63:161-7.
- ⁷ Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocr Rev 2004;25:102-52.
- ⁸ Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, et al. *Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control*. Pituitary 2011;14:284-94.