

## NUOVA LINEA GUIDA SULL'ACROMEGALIA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

La linea guida (1) è stata sviluppata dall'*Endocrine Society* e fatta propria anche dall'*European Society of Endocrinology*, e segue una serie di 8 documenti di consenso che si sono succeduti a partire dalla conferenza di Cortina del 1999 (2) fino all'ultimo del 2014 (3), un *position statement* AME del 2009 (4) e una linea guida AACE del 2011 (5).

Si tratta di un documento di 19 pagine con 219 riferimenti bibliografici, sviluppato con il sistema GRADE, che fornisce 39 raccomandazioni.

Seguono le principali indicazioni del documento (*in corsivo i commenti di chi scrive*).

### Diagnosi (7 raccomandazioni)

La diagnosi **si basa sui livelli di IGF-I**. Il dosaggio del GH (dopo OGTT con *cut-off* 1 ng/mL, inutile quello *random*) viene raccomandato solo come complementare, di conferma o nei casi in cui il risultato di IGF-I è dubbio o non dirimente. Il dosaggio di IGF-I viene suggerito anche in assenza di clinica specifica, ma in presenza contemporanea di più di una di quelle patologie che costituiscono comorbidità tipiche dell'acromegalia (*sleep apnea*, diabete mellito tipo 2, ipertensione, artropatia invalidante, iperidrosi, s. del tunnel carpale). In analogia ad altre endocrinopatie (p.e. iperparatiroidismo, Cushing), si raccomanda che la localizzazione di malattia segua la diagnosi biochimica (ma si ribadisce la necessità di escludere l'acromegalia in presenza di una lesione ipofisaria).

*Finalmente viene messo in luce il ruolo centrale di IGF-I, anche se nella pratica clinica dobbiamo purtroppo fare i conti con i problemi metodologici riguardanti questo dosaggio. Nonostante le evidenze che i livelli di GH nel soggetto normale vengono soppressi al di sotto di 0.4 ng/mL, gli autori, a mio parere correttamente, scelgono di mantenere il classico cut-off di 1 ng/mL, vista l'eterogeneità dei dosaggi commerciali. Di rilievo inoltre il suggerimento di una ricerca attiva della malattia, in maniera di tentare di accorciare il tipico ritardo diagnostico.*

### Clinica e comorbidità (5 raccomandazioni)

Viene fatta la raccomandazione forte di **ricercare e trattare l'ipopituitarismo**, mentre per tutte le comorbidità vengono dati suggerimenti solo deboli sulla ricerca (e addirittura senza punteggio per il trattamento).

*È sicuramente vero che le evidenze di letteratura sulle comorbidità non sono di alta qualità e che il modo migliore di affrontarle è quello di guarire l'acromegalia. È però da sottolineare che alcune comorbidità hanno andamento non sempre parallelo all'attività clinica di acromegalia (artropatia, sleep-apnea, ipertensione). In molti pazienti non si riesce comunque a ottenere la guarigione clinica dell'acromegalia e pertanto le comorbidità vanno affrontate in modo specifico (peraltro il testo nella parte più discorsiva indica la necessità di un trattamento aggressivo di tali situazioni). Come nei precedenti documenti, nonostante le evidenze fornite da diversi lavori, non viene posto abbastanza l'accento sulla necessità di una gestione specifica del rischio fratturativo.*

### Terapia (22 raccomandazioni)

Vengono forniti 3 suggerimenti deboli sugli **obiettivi** del trattamento: normalizzare i livelli di IGF-I e portare quelli *random* di GH sotto 1 ng/mL (inoltre usare gli stessi dosaggi nel corso del *follow-up*).

*È da notare l'abbassamento dei livelli di GH considerati sicuri rispetto a documenti precedenti che utilizzavano la soglia di 2-2.5 ng/mL. Riguardo all'indicazione a usare gli stessi dosaggi nel corso del follow-up, questo rischia di rimanere un wishful thinking in un'epoca in cui l'endocrinologo non ha nessun controllo sulle scelte esclusivamente economiche che portano gli amministratori a scegliere un dosaggio piuttosto che un altro.*



**Roberto Attanasio** ([roberto.serena@libero.it](mailto:roberto.serena@libero.it))  
Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano  
Webmaster AME e Responsabile Editoriale Endowiki

A cura di:  
**Renato Cozzi**

Sulla base di una revisione sistematica e metanalisi di 35 studi non comparativi (*eterogenei e di bassa qualità come ammesso dagli autori*), viene ribadita l'indicazione alla **neurochirurgia** come prima scelta (considerando equivalenti le tecniche microscopica ed endoscopica durante l'approccio trans-sfenoidale). L'intervento potrebbe anche fornire il materiale per una scelta individualizzata dell'eventuale successivo trattamento (indice di proliferazione, recettori, ecc). Viene dato un suggerimento debole contro l'opportunità di terapia farmacologica pre-chirurgica routinaria allo scopo di migliorare il risultato chirurgico, mentre vengono dati suggerimenti (altrettanto deboli) a favore della terapia con SA nei pazienti ad alto rischio chirurgico e a favore dell'opportunità di *debulking* nei pazienti con tumore non resecabile, allo scopo di migliorare l'efficacia dei successivi trattamenti. Per la valutazione dell'efficacia dell'intervento, viene data l'abituale indicazione di controllo a 3 mesi con dosaggio di IGF-I + GH dopo OGTT (suggerimento) + RM (raccomandazione).

*L'opzione chirurgica come opportunità di individualizzare il trattamento è da un lato sovrastimata (è ben nota la dissociazione fra il possibile comportamento aggressivo di un adenoma e il quadro immuno-istochimico assolutamente "tranquillo") e dall'altra affascinante (il profilo recettoriale espresso nel tessuto adenomatoso) ma per ora solo futuribile nella stragrande maggioranza dei centri. Stranamente non si fa cenno nelle raccomandazioni (anche se viene riportato nel testo) all'opportunità di centralizzare gli interventi in alcuni centri di riferimento con alta competenza e volume operatorio per ottimizzare i risultati.*

Viene data la raccomandazione forte alla **terapia farmacologica** dopo l'insuccesso chirurgico, con la possibile scelta (data alla pari) fra SA e pegvisomant in caso di malattia florida e cabergolina in caso di malattia lieve. Si suggerisce la combinazione delle terapie farmacologiche in caso di inadeguata risposta. C'è infine il suggerimento debole (*nonostante le evidenze che gli autori classificano di discreto livello*) alla terapia farmacologica con SA in prima battuta nei pazienti che non possono essere guariti da NCH, con estesa invasione del seno cavernoso, senza compressione del chiasma o con alto rischio chirurgico.

*Secondo la nostra normativa, il pegvisomant è prescrivibile solo in terza battuta (dopo fallimento NCH e inefficacia o intolleranza a SA) e la cabergolina è off-label per questa indicazione.*

La **terapia radiante** è suggerita nel paziente con residuo post-chirurgico in cui la terapia farmacologica non sia disponibile, efficace o tollerata. Sulla base di una revisione sistematica e metanalisi di 31 studi non comparativi, viene dato il suggerimento a favore delle tecniche stereotassiche se disponibili, a meno che il residuo sia molto voluminoso o troppo vicino alle vie ottiche. Viene raccomandato il monitoraggio annuale sia dell'efficacia (dopo sospensione della terapia per l'acromegalia) che della tossicità (per l'inizio della terapia sostitutiva per ipopituitarismo).

*Nella pratica corrente la terapia radiante viene riservata ai pazienti con adenoma aggressivo (crescita tumorale e/o valori ormonali non controllati dalle terapie di primo e secondo livello). È più discussa (per gli effetti collaterali soprattutto cerebrovascolari) l'opportunità di praticarla nei pazienti ben controllati dalla terapia farmacologica allo scopo di ridurre i costi di un trattamento life-long.*

**Argomenti vari** (5 raccomandazioni).

Una raccomandazione riguarda il gigantismo (trattarlo come l'acromegalia) e 4 la gravidanza: sospendere i trattamenti GH-soppressivi (se gravidanza programmata, per un tempo sufficiente a eliminare i farmaci con i loro possibili rischi) e ridarli solo in caso di necessità di controllo della crescita tumorale, monitorando solo la situazione clinica e il campo visivo.

### Conclusioni

*La precedente linea guida AACE (il cui primo autore era peraltro lo stesso di questa) sembrava più completa (anche se non era compilata con il sistema GRADE), affrontando anche alcuni problemi qui non sfiorati e dando una valutazione dettagliata della qualità delle singole voci bibliografiche.*

