

Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

A cura della Commissione Ipofisi AME ETS

Coordinatore: Maurizio Poggi

Componenti: Maria Rosaria Ambrosio, Sabrina Chiloiro, Francesca Dassie, Ernesto De Menis,
Marco Faustini Fustini, Marta Franco, Rita Indirli, Elisabetta Lavezzi, Francesco Logoluso

ACROMEGALIA

Maintenance of response to oral octreotide compared with injectable somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Maria Fleseriu, Alexander Dreval, Irina Bondar, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 10: 102-11](#).

Questo studio di non inferiorità, sponsorizzato, ha arruolato pazienti con acromegalia trattati con Octreotide LAR o Lanreotide Autogel per almeno 6 mesi prima dell'inclusione e con controllo biochimico di malattia (definito come $IGF-1 \leq 1.3 \times ULN$ e GH medio $< 2.5 \text{ ng/mL}$). In una prima fase (*run in*, 26 settimane), tutti i pazienti ($n = 146$) hanno ricevuto Octreotide Orale (dose iniziale 40 mg/die, titolabile a 60 o 80 mg); quindi, i *responder* sono stati randomizzati 3:2 a Octreotide Orale oppure analoghi iniettivi della somatostatina, al dosaggio e intervallo in corso prima dell'arruolamento ($n = 92$, 36 settimane). Al termine della fase randomizzata controllata, Octreotide Orale è risultato non inferiore alle formulazioni iniettive per controllo biochimico e sintomatico di malattia. Il profilo di eventi avversi, principalmente gastro-intestinali, è risultato simile nei due gruppi di trattamento. Considerato il disagio frequentemente riportato dai pazienti acromegalici in relazione alla terapia iniettiva a lungo termine, gli autori concludono che Octreotide Orale è in grado di mantenere un buon controllo di malattia a lungo termine nel confronto diretto con analoghi iniettivi e potrebbe quindi essere presa in considerazione come alternativa terapeutica a questi ultimi.

In un commento editoriale a questo studio, pubblicato sullo stesso numero di *Lancet Diabetes Endocrinology* ([doi: 10.1016/S2213-8587\(21\)00319-3](#)), si sottolinea come la valutazione di non inferiorità potrebbe essere stata sovra-stimata, dal momento che i pazienti non-*responder* al termine della fase di *run in* non sono stati inclusi nella successiva fase di randomizzazione. Si evidenzia inoltre l'importanza di individuare i fattori predittivi di risposta a Octreotide Orale per una migliore selezione dei pazienti, e di studiare se Octreotide Orale possa essere utilizzata anche come prima linea di trattamento in pazienti acromegalici *naïve* a terapia medica.

MALATTIA DI CUSHING

Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Maria Fleseriu, Richard Auchus, Irina Bancos, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 847-75](#).

La *consensus* si propone di aggiornare le precedenti linee guida (l'ultima pubblicata nel 2015 da parte dell'*Endocrine Society*) su diagnosi, trattamento e *follow-up* della malattia di Cushing alla luce delle evidenze pubblicate in questi anni. In particolare, viene sottolineata l'importanza della gestione delle comorbilità correlate all'ipercortisolismo (soprattutto il rischio trombo-embolico e il deficit di ormone della crescita), vengono fornite più precise definizioni dei test diagnostici e dei relativi *cut-off* per il monitoraggio della persistenza/recidiva di malattia, e viene aggiornata la lista dei farmaci disponibili per la terapia medica, con l'inclusione di Osilodrostat, Levoketoconazolo e Pasireotide LAR.



Rita Indirli (rita.indirli@outlook.com)

UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico di Milano

Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

PROLATTINOMA

Surgery is a safe, effective first-line treatment modality for noninvasive prolactinomas. Ji Yong Park, Wonsuk Choi, A Ram Hong, et al. *Pituitary* [2021, 24: 955-63](#).

Grazie all'efficacia, sicurezza e basso costo, la terapia farmacologica con cabergolina rappresenta la prima linea per il trattamento dei prolattinomi. Tuttavia, il tasso di recidiva dopo sospensione rimane elevato, con necessità di trattamento a lungo termine. D'altra parte, le attuali tecniche neurochirurgiche in endoscopia/microchirurgia hanno ridotto significativamente il rischio di complicanze, e la chirurgia dei prolattinomi ha riguadagnato attenzione nella letteratura recente. In questo studio retrospettivo di coorte gli autori hanno confrontato gli esiti del trattamento chirurgico di prima linea (n = 29, *follow-up* mediano 64 mesi) rispetto alla terapia medica (n = 41, *follow-up* mediano 54 mesi) in prolattinomi non invasivi (grado 0 e 1 secondo Knosp). Nei pazienti trattati chirurgicamente, il tasso di remissione (definita come mantenimento di normo-prolattinemia con adenoma non più visibile in RM) è risultato significativamente maggiore rispetto ai pazienti in sospensione da dopamino-agonisti, sia nei micro- che nei macro-prolattinomi. Nell'analisi multivariata, l'intervento chirurgico si confermava l'unica variabile in grado di predire la remissione. Gli esiti in termini di risposta biochimica e controllo sintomatologico erano paragonabili nei due gruppi. Gli autori concludono che la scelta tra terapia medica o chirurgica nei prolattinomi non invasivi dovrebbe essere individualizzata e discussa con il singolo paziente.

DEFICIT DI GH NELL'ADULTO

Should patients with adult GH deficiency receive GH replacement? Jens O L Jørgensen, Gudmundur Johannsson, Ariel Barkan. *Eur J Endocrinol* [2021, 186: D1-15](#).

In questo "dibattito", vengono riassunte le evidenze contro e a favore della terapia sostitutiva con GH nel paziente adulto. Sono oggi disponibili numerosi studi controllati contro *placebo* da cui emerge che il vantaggio più chiaro della terapia consiste in una modifica favorevole della composizione corporea, con aumento della massa magra, anche se in parte da incremento nel contenuto di acqua, e riduzione della massa grassa, soprattutto viscerale. Più controverse sono invece le evidenze su massa ossea, fattori di rischio metabolici e cardio-vascolari, *performance* fisica e qualità di vita, per i primi dei quali sono disponibili, peraltro, terapie mirate efficaci e meno costose. Alcune comorbidità attribuite al deficit di GH potrebbero poi essere ascrivibili ad altri fattori, come il sovra-dosaggio della terapia sostitutiva glucocorticoide, che dovrebbero quindi essere ottimizzati prima di proporre una terapia sostitutiva con GH. Studi osservazionali e successive metanalisi hanno comunque evidenziato come la mortalità complessiva sia aumentata nei pazienti ipopituitarici con deficit di GH non trattato, mentre ritorni paragonabile a quella della popolazione generale nei pazienti trattati con rhGH. I principali limiti del trattamento sono rappresentati dai costi e dalla necessità, finora, di iniezioni quotidiane, mentre gli effetti collaterali sono in genere lievi, dose-correlati e reversibili.

MEN-1

Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a cohort study. Maelle Le Bras, Hélène Leclerc, Olivia Rousseau, et al. *Eur J Endocrinol* [2021, 185: 863-73](#).

Gli autori presentano uno studio retrospettivo di coorte basato su un registro francese di pazienti con MEN-1 (*French Group of Endocrine Tumours, GTE*). Lo studio ha incluso 202 pazienti MEN-1 con adenoma ipofisario, diagnosticato in 114 casi (56.4%) nell'ambito degli *screening* sindrome-correlati. Gli adenomi erano classificati come prolattinomi nel 45.5% dei casi, adenomi clinicamente non funzionanti nel 36.1%, micro-adenomi (grado I della classificazione di Hardy) nel 57.9%, macro-adenomi di grado II nel 29.2%, di grado III-IV nel 17.7% e di grado non specificato nei restanti casi.

Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

Dopo un *follow-up* mediano di 3 anni, è stata osservata progressione tumorale in termini di classificazione di Hardy solo in 4 pazienti (2.9%) con gradi iniziali I-II. Gli autori concludono per una minore aggressività degli adenomi ipofisari correlati a MEN-1 rispetto a quanto precedentemente riportato, e suggeriscono che la frequenza di monitoraggio RM di questi pazienti potrebbe essere ridotta di conseguenza.

MISCELLANEA

Characterisation of the onset and severity of adrenal and thyroid dysfunction associated with CTLA4-related hypophysitis. Khyatisha Seejore, Marilena Giannoudi, Djoah Osborn, et al. *Eur J Endocrinol* [2021, 186: 83-93](#).

In questa serie di casi gli autori hanno valutato retrospettivamente la tossicità ipofisaria di Ipilimumab, impiegato in mono-terapia o in combinazione con un PD-1 inibitore, in 189 pazienti con melanoma avanzato. È stata posta diagnosi di ipofisite veniva in 24 pazienti (13%; 13 uomini, età media 60.5 ± 12.2 anni), dopo un tempo mediano di 16.1 settimane dall'inizio del trattamento (*range* 6.7-160). L'iposurrenalismo centrale si presentava come evento acuto e severo, con riscontro di cortisolemia $\leq 3 \mu\text{g/dL}$ in tutti i pazienti, spesso solo pochi giorni dopo un precedente rilievo di livelli di cortisolo nella norma. Al contrario, i livelli di fT4 mostravano una riduzione già 12 settimane prima dell'esordio dell'insufficienza surrenalica e raggiungevano il -20% dei valori iniziali (soglia per la diagnosi di ipotiroidismo centrale) già 3 settimane prima della diagnosi di ipofisite. Gli autori concludono che la riduzione dei livelli di fT4 potrebbe essere impiegata come marcatore precoce di ipofisite indotta da Ipilimumab.