

COMMENTO ALLE NUOVE LINEE GUIDA DELL'AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS (AACE) SULL'ACROMEGALIA

INTRODUZIONE

Sei autori e tre revisori hanno eseguito la revisione delle linee guida AACE che erano uscite nel 2004. Il lavoro, uscito su un supplemento di *Endocrine Practice*, consta di 44 pagine con ben 391 voci bibliografiche (una vera miniera, anche se una decina sono assolutamente inappropriate e stranamente mancano alcune voci recenti di notevole rilevanza).

È articolato in 119 raccomandazioni (R): 11 sulla presentazione clinica e la valutazione delle comorbidità, 10 sulla diagnosi, 68 sulla terapia (11 generali, 22 sulla neurochirurgia, 29 sui farmaci, 6 sulla radioterapia), 7 sulla gravidanza, 8 sul gigantismo, 15 sulla gestione delle comorbidità. Ogni raccomandazione ha un peso (grado decrescente da A a D) basato sul livello di evidenza (decrescente da 1 a 4), con un sistema che è diverso dal GRADE utilizzato dall'Endocrine Society e dall'AME. Solo 25 raccomandazioni hanno grado A (alcune delle quali sono assolutamente scontate, come l'esistenza di alcuni prodotti in commercio) e solo 16 sono basate su un livello di evidenza di grado 1, in accordo con la rarità della malattia che preclude quasi sempre la possibilità di eseguire studi randomizzati di sufficiente numerosità.

La parte delle raccomandazioni, molto stringata anche se un po' ripetitiva su certi aspetti, è seguita da una parte più discorsiva in cui si giustificano le raccomandazioni discutendo le evidenze della letteratura.

Ci è sembrato interessante confrontare questa nuova linea-guida con il position statement AME prodotto 2 anni fa e distribuito al congresso nazionale di Milano, mettendo in evidenza i punti salienti e quanto di diverso o diversamente approfondito vi è tra i due documenti, anche alla luce della nostra esperienza clinica.

PUNTI CENTRALI (l'ordine di citazione non è per importanza ma segue l'ordine di comparsa sul documento)

Diagnosi

In accordo con il documento AME, viene sminuito il ruolo dell'OGTT alla diagnosi de novo, che può essere omesso in presenza di contesto clinico e di valori patologici di IGF-I (R 13 e 14).

Ruolo della neurochirurgia

In contrasto con la precedente letteratura anglosassone, anche gli americani cominciano a ritenere (*potremmo dire "finalmente"*) come gli europei del sud (italiani, francesi e spagnoli) che il ruolo della chirurgia debba essere chiaramente differenziato in base alle possibilità di guarigione della malattia da parte dell'intervento: ove non vi sia necessità di decompressione delle vie ottiche, se le prospettive sono di persistenza post-chirurgica della malattia per invasione del seno cavernoso, vi è indicazione alla terapia farmacologica (R 24 e 31), che se ha esito soddisfacente può rimanere anche l'unica terapia (algoritmo della figura 1 e pg 17 e 22), oppure essere seguita da debulking chirurgico se non ottiene la normalizzazione dei valori ormonali (R 37).

Ruolo della terapia farmacologica primaria

Speculare al discorso precedente, vi è una migliore valutazione del ruolo della terapia farmacologica come prima linea, in particolare con gli analoghi della somatostatina (SA), nei casi in cui la neurochirurgia ha una scarsa probabilità di ottenere la remissione della malattia.

Ruolo della cabergolina

Viene attribuita importanza, per motivi di praticità (somministrazione orale) e di costo, al trattamento con cabergolina in alcuni casi, sia da solo (R 60 e 61) che in associazione con SA (R 82), indipendentemente dalla presenza di iperPRL (R 62).

Ruolo della radioterapia

Anche gli americani, che avevano una fortissima lobby di radioterapisti, ne riconoscono (*finalmente*) il minor ruolo rispetto al passato (pg 17 e 26), sulla base della scarsa efficacia (*anche se questa affermazione non si sostanzia in una raccomandazione*), del ritardo estremamente lungo, quando efficace (R 88), e della tossicità. Da questo punto di vista, viene citato esplicitamente l'ipopituitarismo (R 89), mentre gli altri aspetti (aumento della mortalità per cause cerebro-vascolari e tumori secondari) vengono citati solo in modo discorsivo (pg 27).

PUNTI AFFRONTATI IN MANIERA DIVERSA O PIÙ APPROFONDITA

Suggeriscono che la ricerca del paziente acromegalico debba avvenire in maniera più attiva presso gli specialisti che affrontano le **comorbilità** dell'acromegalia, non limitandosi quindi solo al fenotipo (pag 11).

Tutto un corposo paragrafo (pag 16) è dedicato a un discorso tecnico sui limiti del **dosaggio del GH**. *Nella nostra esperienza, il dosaggio del GH è più riproducibile e dà meno problemi rispetto a quello dell'IGF-I, nonostante tutti i vantaggi teorici di questo.*

Vi è una notevole apertura di interesse sulla **chirurgia endoscopica**, con attribuzione a questa di maggiore importanza tecnico-pratica rispetto a quella microscopica tradizionale (pg 19).

Vi è una maggiore apertura/interesse al **trattamento farmacologico prechirurgico** dei macroadenomi come tentativo di migliorare l'outcome chirurgico (R 40 e 41; pg 20), pur evidenziando come i dati di letteratura siano ancora contraddittori.

La **normalizzazione post-chirurgica dei valori di IGF-I** può essere in alcuni casi più lenta dei classici 3 mesi e richiedere parecchi mesi: quindi aspettare prima di proporre ulteriori trattamenti dopo l'intervento nel paziente che ha remissione del quadro clinico, non più evidenza di adenoma e normali livelli di GH (R 53 e pg 21).

Viene attribuita molta importanza alle **caratteristiche anatomo-patologiche** del campione operatorio (indice di proliferazione, aspetti in microscopia elettronica, ecc) come strumento di previsione dell'outcome della malattia (pg 21). *Su questo abbiamo dubbi, esplicitati anche nell'ultima consensus conference di Londra della primavera scorsa: in quell'occasione la maggior parte dei convenuti concordava sulla scarsa utilità di quei marcatori, in confronto ad altri parametri (oltretutto sempre disponibili) come l'aggressività biochimica/neuroradiologica all'esordio e la giovane età del paziente.*

Viene ancora citata (pg 22) l'esecuzione di **OGTT** per GH **durante** il trattamento con **SA** per valutarne l'efficacia. *Questo test è del tutto inutile, ma in realtà loro stessi pongono dubbi sulla sua utilità e non viene inserito in nessuna raccomandazione.*

Viene riportato che il **pegvisomant** (pg 24) normalizza l'IGF-I in oltre il 90% dei casi (R 74). *La fiducia in questo prodotto sembra eccessiva, poichè questa percentuale è sicuramente minore nella realtà clinica.*

Suggeriscono una cura più aggressiva del **paziente acromegalico complicato** con diabete o ipertensione arteriosa (R 28), con ricerca di parametri più rigorosi di quelli del soggetto non acromegalico (R 116). *I dati di letteratura in realtà non sono concordi sull'importanza relativa di questo rispetto al perseguimento aggressivo (con intervento e/o farmaci) del controllo della secrezione di GH/IGF-I.*

Un'intera sezione (R 90-96 e pg 28-29) è dedicata alle raccomandazioni sulla **gravidanza**: oltre alla rassicurazione sul trattamento farmacologico (R 94-96), *il documento è poco incisivo su cosa suggerire alla paziente acromegalica che voglia affrontare una gravidanza.*

*La parte sulla gestione delle **alterazioni ossee** (R 109 e pg 30-31) è un po' debole alla luce delle recenti evidenze (era un po' sommaria anche nel nostro documento): BMD può essere normale anche con osteoporosi e le fratture andrebbero ricercate attivamente.*

L'**ecocardiografia** non è raccomandata come esecuzione di routine (R 43 e 112; pag 13 e 31), ma solo in caso di IVS all'ECG, *in contrasto con quanto sostenuto nel nostro documento.* In caso di peggioramento del **metabolismo glucidico** durante il trattamento con SA, il documento suggerisce (R 115) di diminuire il dosaggio del farmaco oppure di applicare una terapia specifica per il diabete o passare a un farmaco alternativo (pegvisomant). *È vero che talvolta gli SA possono peggiorare l'equilibrio glicometabolico, ma una recente metanalisi (stranamente non citata nel documento) ha dimostrato che tali alterazioni non sono di solito clinicamente significative. Ove si presentino, comunque, non avrebbe senso a nostro parere diminuire il dosaggio del farmaco come suggerito, se questo è efficace sull'ipersecrezione, quanto utilizzare le appropriate terapie ipoglicemizzanti. Il passaggio a farmaco alternativo ha senso solo nel caso di inefficacia della terapia con SA.*

ARGOMENTI NON AFFRONTATI NEL POSITION STATEMENT AME

Tra le alterazioni cliniche mettono in rilievo le **alterazioni neuropsicologiche** (pg 13). Viene brevemente considerato il ruolo IGF-I-soppressivo di **estrogeni e SERM** (pg 25), che nel nostro documento avevamo preso in considerazione solo come fattori interferenti sul dosaggio di IGF-I.

Esiste tutta una sezione sulla pediatria e il **gigantismo** (pg 29-30 e R 97-104).

Raccomandano di rimandare le **correzioni chirurgiche** "estetiche", ortopediche, ecc a 6 mesi dopo la normalizzazione dell'ipersecrezione (R 105).

Bibliografia

- Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. AACE Acromegaly guidelines, Endocr Pract [2011, 17 suppl 4: 1-44.](#)
- Cozzi R, Baldelli R, Colao AM, Lasio G, Zini M, Attanasio R, Chanson P, Giustina A, Ghigo E, Strasburger C. AME Position Statement on clinical management of Acromegaly. J Endocrinol Invest 2009, 32 suppl 6: 2-25.
- Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a meta-analysis of acromegaly studies. J Clin Endocrinol Metab [2009, 94: 1500-8.](#)