

POSITION STATEMENT AME: GESTIONE CLINICA DELL'ACROMEGALIA

INTRODUZIONE

L'acromegalia è una malattia cronica a lenta evoluzione, con **prevalenza** stimata di 40-70 casi/milione di abitanti e incidenza di 2-4 casi/milione di abitanti/anno, senza differenze di sesso.

Il riconoscimento è importante, perchè il trattamento riporta nella norma l'aumentata **mortalità** (rischio relativo = 1.34) e morbilità, soprattutto cardiovascolare.

La malattia è quasi sempre di **origine** ipofisaria (macroadenoma nel 70-75%, microadenoma nel 25-30%), ma in rari casi dipende da secrezione ectopica di GHRH o di GH. Esistono anche rare **forme familiari**.

Vista l'importanza clinica di un corretto inquadramento diagnostico e di una corretta impostazione terapeutica, AME ha dato mandato ad un gruppo di esperti (*vedi in fondo al testo*) di stilare un Position Statement che possa costituire una guida pratica per il clinico. Nella stesura è stato seguito il **metodo GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

Il documento, pubblicato sul Journal of Endocrinological Investigation (2009, 32 suppl 6: 2-25), presentato e distribuito nel corso del 9° Congresso Nazionale AME a Milano, viene qui presentato in sintesi.

QUANDO SOSPETTARE L'ACROMEGALIA

Quadro clinico conclamato: modificazioni dei lineamenti del volto, ingrandimento di mani e piedi, macroglossia, abbassamento del tono della voce, cefalea, artrosi.

Quadro clinico meno evidente: sleep-apnea, sindrome del tunnel carpale, cefalea intractabile, malocclusione dentaria, cardiomiopatia dilatativa senza causa nota, diabete mellito all'esordio fino alla chetoacidosi diabetica, ipertensione resistente, amenorrea.

In tutti i casi di macroadenoma (macroprolattinoma!).

COME DIAGNOSTICARLA

IGF-I

Il dosaggio di IGF-I è il **test di laboratorio più sensibile per la diagnosi**: differenzia chiaramente i pazienti con acromegalia dai soggetti normali. Livelli di IGF-I sono elevati anche in pazienti con valori di GH all'interno del valore di "normalità" o molto bassi (cioè < 1 ng/ml).

Livelli di IGF-I superiori ai valori di normalità per età insieme ad alti livelli di GH permettono di porre la diagnosi di acromegalia senza dover eseguire altri test dinamici.

Esistono condizioni fisiopatologiche che influenzano i livelli di IGF-I (tab 1), ma anche la presenza di problemi metodologici ne rende spesso difficile il dosaggio e l'interpretazione.

Tabella 1
Trabocchetti legati ai livelli di IGF-I

I livelli sono alti in

- Pubertà
- Periodo post-puberale
- Ragazzi/e alti/e
- Gravidanza

I livelli sono bassi in

- Malattie acute intercorrenti
- Malattie sistemiche
- Insufficienza epatica o renale
- Diabete mellito tipo 1
- Terapia con Estrogeni per os o SERM
- Digiuno
- Malnutrizione

Problemi metodologici

Variabilità biologica

Problemi metodologici

- Definizione dei range di normalità per età
- Interferenza di proteine leganti
- Antisieri che non consentono misure precise e riproducibili
- Assenza di standard di riferimento

GH

I livelli di GH sono elevati nell'acromegalia, tuttavia il riscontro di un singolo livello maggiore del valore di riferimento in un campione random non permette di fare diagnosi di per sè, a meno che non sia > 40 ng/mL. Al contrario, un livello < 0.3-0.4 ng/mL esclude la diagnosi. Nei casi in cui i livelli di GH siano nella "zona grigia" (0.4-40 ng/ml), **senza chiaro contesto clinico e un dosaggio affidabile di IGF-I**, bisogna fare un test dinamico (**OGTT**, somministrazione orale di 75 g di glucosio, dosando il GH ogni 30 minuti per 2 ore). **OGTT è controindicato nei pazienti con diabete mellito franco.**

La stessa affidabilità diagnostica può essere ottenuta con il dosaggio di GH ogni 30 minuti durante l'infusione di fisiologica per 3 ore.

Il **cut-off** al di sotto del quale deve scendere il GH in entrambi i casi, e che differenzia i pazienti acromegalici dai soggetti normali, è 1 ng/ml. Dopo l'introduzione dei dosaggi moderni (ultrasensibili o chemiluminescenza), negli ultimi anni è stato proposto di abbassare il cut-off a 0.3-0.4 ng/ml.

La tabella 2 indica problemi, vantaggi e limiti del dosaggio di GH. La tabella 3 ricorda i trabocchetti legati all'utilizzo di OGTT.

Tabella 2
Trabocchetti, vantaggi e limiti nel dosaggio di GH

Livelli alti si trovano in

- **Condizioni fisiologiche**
 - Picchi secretori
 - Diggiuno
 - Esercizio
 - Stress
 - Sonno
 - Ragazzi alti
- **Condizioni patologiche**
 - Diabete mellito tipo 1
 - Epatopatia
 - Insufficienza renale cronica
 - Depressione
 - Malnutrizione
 - Disturbi del comportamento alimentare
 - Iperteroidismo

Vantaggi

- Produzione diretta dal tumore
- Marker affidabile dell'effetto di ogni terapia
- Se difficoltà nel dosaggio di IGF-I

Limiti

- Sensibilità ampiamente variabile fra i diversi kit commerciali
- Metodiche RIA vs ultrasensibili

Tabella 3
Mancata soppressione del GH dopo OGTT (falsi positivi)

- Ragazzi/e alti/e
- Adolescenza
- Diabete mellito
- Insufficienza epatica o renale
- Malnutrizione
- Anoressia nervosa
- Depressione
- Tossicodipendenza da eroina

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La **RMN** ipofisaria mostra la lesione causa della malattia nel 99% dei casi. Nel caso sia negativa, cercare una fonte ectopica di secrezione di GHRH con Rx torace, ecografia addome; eventualmente Octreoscan.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE IPOFISARIA

Ricerca:

- **ipersecrezioni associate** di altri ormoni ipofisari: PRL, TSH
- **ipopituitarismo**: ormoni sessuali (testosterone nei maschi, amenorrea nelle femmine), FT₄, cortisolemia.

CONSENSO SULL'ITER DIAGNOSTICO

- Raccomandiamo la **valutazione sia di GH che di IGF-I per porre la diagnosi** (*alta qualità*)
- Tenere in considerazione **falsi positivi e falsi negativi** sia per il dosaggio di GH che di IGF-I (*bassa qualità*)
- Raccomandiamo il dosaggio di GH dopo **OGTT solo se** la combinazione del quadro clinico e dei dosaggi basali di GH e IGF-I lascia **dubbi** (*bassa qualità*)
- Raccomandiamo di eseguire alla diagnosi **NMR** della regione ipofisaria (*alta qualità*) e di valutare i livelli di **PRL** e la **funzione ipofisaria** (*qualità moderata*)
- Raccomandiamo di **non eseguire altri test dinamici oltre all'OGTT** in fase diagnostica o durante il follow-up (*qualità molto bassa*)

STADIAZIONE DELLE COMPLICANZE

La mortalità nell'acromegalia è aumentata soprattutto a causa dell'interessamento cardiovascolare e respiratorio, mentre il ruolo delle complicanze neoplastiche è ancora incerto.

Complicanze cardiovascolari. Comuni nella maggior parte dei pazienti, migliorano dopo trattamento efficace. Sono:

- cardiomiopatia;
- ipertensione arteriosa;
- valvulopatie;
- aritmie.

Complicanze metaboliche. Frequenti intolleranza glucidica e diabete mellito (che solitamente migliorano marcatamente con il controllo della malattia) e dislipidemia di tipo IV.

Complicanze respiratorie. Deficit della funzione ventilatoria e sleep-apnea (che migliora con il controllo della malattia).

Complicanze neoplastiche. Frequenti i polipi adenomatosi del colon, lieve aumento del cancro del colon. Le neoplasie non sembrano essere fra le cause principali di morte nell'acromegalia.

Complicanze scheletriche. Frequenti artrosi ed entesopatia, causa maggiore di disabilità funzionale e riduzione della qualità della vita.

CONSENSO SULLA STADIAZIONE DELLE COMPLICANZE

- Raccomandiamo **ECG ed ecocardiografia** nel corso della valutazione iniziale (*alta qualità*), mentre l'Holter-ECG dovrebbe essere riservato ai pazienti con aritmia all'ECG basale.
- Raccomandiamo di eseguire alla diagnosi **glicemia dopo OGTT** in tutti i pazienti (*alta qualità*) eccetto quelli con diabete franco. La tolleranza glicidica dovrebbe essere poi monitorata in tutti i pazienti trattati con analoghi della somatostatina (SA).
- Non c'è consenso su come diagnosticare e monitorare i disordini respiratori nell'acromegalia: colloquio con i conviventi?, scala di Epworth?, polisonnografia? (*bassa qualità*).
- Raccomandiamo l'esecuzione di **pancolonscopia** in tutti i pazienti almeno una volta alla diagnosi (*qualità moderata*). In presenza di malattia non controllata o in caso di riscontro di almeno una lesione al primo esame, suggeriamo di ripetere la colonscopia dopo 1-3 anni (in relazione al tipo istologico) (*qualità moderata*). Non c'è consenso su quando ripetere la colonscopia nei pazienti con malattia controllata (*qualità molto bassa*).
- Non c'è consenso su come diagnosticare e seguire l'artropatia acromegalica (*qualità molto bassa*), ma è richiesta l'esecuzione di una radiografia del rachide.

COME TRATTARLA

SCOPO DEL TRATTAMENTO

Nessun trattamento è in grado di ottenere la **guarigione** della malattia, cioè il ripristino della fisiologica secrezione pulsatile di GH. Si utilizza quindi il termine di **remissione** che indica la normalizzazione dei livelli di GH e IGF-I.

Ricordare che:

- i livelli di GH e IGF-I considerati normali sono stati progressivamente abbassati;
- i livelli di IGF-I devono essere sempre espressi in relazione all'età del paziente per valutarne la normalizzazione.

NEUROCHIRURGIA

Premesse

È l'**unica opzione** terapeutica in grado di ottenere la **guarigione definitiva** della malattia. L'**effetto** è **immediato**.

Obiettivo dell'intervento deve essere l'asportazione completa dell'adenoma senza ledere la restante funzione ipofisaria.

Il **successo chirurgico dipende** da diversi fattori:

- criteri usati per definire il successo stesso;
- dimensioni e invasività dell'adenoma (nelle casistiche migliori la percentuale di successo va dall'85% nei microadenomi, al 50% nei macroadenomi extrasellari, al 10% negli adenomi giganti);
- livelli di GH
- capacità ed esperienza dell'operatore.

CONSENSO SULLA NEUROCHIRURGIA

- Raccomandiamo fortemente un **approccio interdisciplinare**.
- Raccomandiamo che l'intervento venga eseguito con **approccio trans-sfenoidale** da parte di un **neurochirurgo esperto** nella chirurgia ipofisaria (che esegua almeno 25 di questi interventi all'anno) in un **centro dedicato** a questo tipo di chirurgia.
- Raccomandiamo di **non sottoporre** ad intervento neurochirurgico pazienti **senza evidenza di adenoma** ipofisario o con secrezione ectopica di GHRH (*bassa qualità*).
- Raccomandiamo di **valutare il successo chirurgico** con il dosaggio dei livelli di GH dopo OGTT (*alta qualità*), da eseguire 7 giorni dopo l'intervento nei pazienti non pretrattati e 60-90 giorni dopo nei pretrattati (*bassa qualità*); i livelli di IGF-I devono essere dosati 30-90 giorni dopo l'intervento (*bassa qualità*).
- Raccomandiamo di **valutare funzione** gonadica, cortisolemia e FT₄ prima e dopo l'intervento (*qualità moderata*).
- Raccomandiamo di eseguire **RMN** 3-4 mesi dopo l'intervento (*qualità moderata*).
- Nei pazienti in remissione suggeriamo di ripetere solo il dosaggio di IGF-I a cadenza annuale (*qualità molto bassa*).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Premesse

Obiettivo è il controllo della malattia, indicato dal raggiungimento di livelli di IGF-I normali per gruppo di età e di GH cosiddetti "sicuri" dal punto di vista epidemiologico, cioè < 2-2.5 ng/ml.

Il **monitoraggio** dell'efficacia del trattamento si esegue con un prelievo singolo per IGF-I e con prelievi multipli durante infusione di fisiologica per il dosaggio di GH. È utile l'esecuzione di RMN durante il trattamento per monitorare le dimensioni dell'adenoma.

Agonisti dopaminergici (DA). Bromocriptina e Cabergolina (più potente e con attività più prolungata) a somministrazione orale.

Cabergolina, alla dose di 0.25-0.5 mg/die, normalizza IGF-I nel 25-35% dei pazienti (quelli con ipersecrezione di GH/IGF-I lieve), non necessariamente iperprolattinemici, con deterioramento valvolare cardiaco come dubbio effetto collaterale.

Analoghi della somatostatina (SA). Octreotide e Lanreotide, in formulazione iniettiva da somministrare mensilmente.

Il trattamento con gli SA ha radicalmente modificato la strategia terapeutica dell'acromegalia. Gli SA ottengono il miglioramento o la scomparsa di sintomi clinici e delle comorbilità, la normalizzazione dell'ipersecrezione in circa metà dei pazienti ed una considerevole diminuzione di GH e IGF-I in un altro 40% di casi, senza tachiflassi anche a lungo termine, ma anzi migliorando progressivamente i valori ottenuti in caso di efficacia.

I risultati dopo un breve ciclo di trattamento (3-6 mesi) sono predittivi dell'efficacia a lungo termine.

Gli SA ottengono inoltre il controllo del volume tumorale: arresto della crescita nella totalità dei pazienti e riduzione del volume nella maggioranza. Tale effetto è rapido, progressivo (in taluni casi fino a empty sella o scomparsa dell'adenoma) e più evidente nei pazienti non ancora operati.

Pegvisomant (Peg). È una molecola di GH parzialmente modificata, che si somministra per iniezione sc solitamente quotidiana. Peg inibisce la sintesi di IGF-I, ma non agisce sull'adenoma, non controlla quindi la secrezione di GH (che non può più essere valutata con i sistemi di dosaggio commerciali, su cui esercita interferenza) né la crescita dell'adenoma. Ottiene la normalizzazione di IGF-I nei 3/4 dei pazienti resistenti o intolleranti agli SA e il miglioramento del metabolismo glucidico. Le dimensioni tumorali possono aumentare nei pazienti con malattia aggressiva o dopo sospensione degli SA se questi avevano ridotto in precedenza il volume tumorale.

CONSENSO SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA

- In caso di **discrepanza** fra i valori di GH e IGF-I, suggeriamo di mirare alla normalizzazione di IGF-I (*bassa qualità*).
- Nei pazienti con **malattia lieve**, suggeriamo di provare la **Cabergolina** (*bassa qualità*) indipendentemente dai valori di PRL (ma Cab può essere particolarmente efficace nei pazienti con ipersecrezione mista GH/PRL).
- Raccomandiamo di **iniziare con SA** in tutti gli altri (*qualità moderata*).
- Suggeriamo di partire immediatamente con la **dose** più alta di SA nei pazienti con malattia aggressiva; raccomandiamo di partire con la dose intermedia di SA in tutti gli altri (*qualità moderata*), aggiustando poi la dose su base individuale 28 giorni dopo la terza iniezione mensile.
- Nei pazienti che accusano **effetti collaterali** con un SA, suggeriamo un cauto tentativo con l'altra molecola (*bassa qualità*).
- Suggeriamo di utilizzare **SA e Cab insieme** come seconda linea farmacologica in tutti i pazienti che ottengono valori quasi normali di IGF-I (< 1.5 ULN) durante trattamento con SA (*bassa qualità*).
- Raccomandiamo l'uso di **Pegvisomant** nei pazienti resistenti o intolleranti a SA solo dopo fallimento chirurgico o radioterapia.
- L'utilizzo combinato di SA e Peg non può essere attualmente raccomandato, se non in pazienti con malattia aggressiva o riespansione tumorale dopo sospensione di SA (*bassa qualità*).
- La tabella 5 mostra le raccomandazioni sul monitoraggio degli effetti collaterali dei trattamenti farmacologici.

Tabella 5
Monitoraggio degli effetti collaterali dei trattamenti farmacologici

DA	Raccomandiamo monitoraggio ecocardiografico , soprattutto nei pazienti con valvulopatie (<i>bassa qualità</i>)
SA	Raccomandiamo monitoraggio del metabolismo glucidico (<i>qualità moderata</i>) Suggeriamo monitoraggio ecografico delle vie biliari (<i>qualità moderata</i>)
Peg	Raccomandiamo monitoraggio delle transaminasi , da eseguire mensilmente nella fase di titolazione e trimestralmente durante il trattamento cronico a dose costante (<i>bassa qualità</i>). Sospendere il farmaco se si osserva un aumento delle transaminasi > 3 ULN (<i>qualità moderata</i>); se l'aumento delle transaminasi è minore mantenere lo stesso dosaggio o diminuirlo lievemente. Raccomandiamo monitoraggio RMN ogni 6 mesi nel primo anno e poi annuale (<i>qualità moderata</i>). Raccomandiamo di ruotare il sito di iniezione del farmaco per evitare la lipo-ipertrofia .

TERAPIA RADIANTE (RT)

Premesse

Esistono diverse tecniche con indicazioni e limiti diversi.

Nella **radioterapia frazionata** si impiegano dosi multiple refratte. I dati sulla sua efficacia sono molto contrastanti; l'effetto è lento e dipende dai valori ormonali di partenza; la tossicità può essere grave.

Con la **radiochirurgia** si impiegano alte dosi di radiazioni in una singola sessione. È obbligatorio mantenere un margine di sicurezza di almeno 3 mm dalle vie ottiche. Non sono ancora disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine.

La **radioterapia interstiziale** non è più impiegata nelle patologie ipofisarie.

Attualmente la radioterapia viene impiegata raramente.

CONSENSO SULLA TERAPIA RADIANTE

- Raccomandiamo contro RT con qualsiasi tecnica come **prima linea** di trattamento dell'acromegalia (*qualità moderata*).
- Nei pazienti in cui la terapia farmacologica non sia in grado di controllare l'ipersecrezione ormonale e la crescita tumorale o non sia tollerata suggeriamo l'utilizzo di RT come trattamento **adiuvante** (*qualità moderata*).
- Raccomandiamo che RT con qualsiasi tecnica sia praticata solo in **centri di riferimento**, in grado di valutare accuratamente i pro e i contro nel singolo paziente (*bassa qualità*).
- Nel caso si decida per RT, suggeriamo la **tecnica** frazionata per i residui voluminosi non passibili di chirurgia (*bassa qualità*) e raccomandiamo la radiochirurgia per i residui piccoli distanti almeno 3 mm dalle vie ottiche (*qualità moderata*). Nel caso si decida per la tecnica frazionata, raccomandiamo l'utilizzo di **apparecchiature stereotassiche** per la migliore centratura del bersaglio (*qualità moderata*). Nel caso si decida per la radiochirurgia, raccomandiamo di non superare gli 8-10 Gy di **dose** sul chiasma ottico (*qualità moderata*).
- Attualmente non esistono evidenze che impongano la sospensione delle **terapie GH-soppressive durante** l'irradiazione.
- Raccomandiamo di somministrare una **terapia GH-soppressiva** dopo l'irradiazione, in attesa dei suoi effetti (*qualità moderata*).
- Raccomandiamo la **valutazione periodica degli effetti** di RT sull'ipersecrezione ormonale (*qualità moderata*), mediante il dosaggio di IGF-I (*bassa qualità*): nei pazienti che ottengono la normalizzazione di IGF-I in corso di terapia GH-soppressiva, raccomandiamo la valutazione dell'ipersecrezione in sospensione di trattamento ogni 12-24 mesi (*bassa qualità*); in quelli con malattia non controllata raccomandiamo la valutazione come durante qualsiasi trattamento farmacologico GH-soppressivo (*qualità moderata*).
- Raccomandiamo la valutazione post RT della **funzione ipofisaria** (mediante cortisolemia, FT₄ e funzione gonadica) (*qualità moderata*), a cadenza semestrale durante il primo anno e poi annuale sine die (*bassa qualità*).
- Una volta ottenuta la remissione della malattia, raccomandiamo di continuare il follow-up con dosaggio annuale di IGF-I per cogliere la comparsa di **deficit di GH** (*bassa qualità*).
- Suggeriamo il monitoraggio con **RMN** dapprima annuale della regione ipofisaria per valutare le variazioni delle dimensioni tumorali (*qualità moderata*) e poi cerebrale quinquennale per lo screening dei tumori secondari (*bassa qualità*).
- Suggeriamo di iniziare la **terapia sostitutiva** non solo nei pazienti in cui i livelli degli ormoni delle ghiandole bersaglio sono chiaramente inferiori ai limiti di riferimento (*alta qualità*), ma anche in quelli in cui si osserva una diminuzione progressiva di tali valori, anche se sono ancora nella parte bassa del range di riferimento (*qualità molto bassa*).
- Suggeriamo l'esecuzione periodica di una **valutazione neuropsicologica** nei pazienti che lamentano disturbi di quella sfera (anche se questo avviene di rado) (*bassa qualità*).

CONSENSO SU ALGORITMO TERAPEUTICO

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

- **Raccomandiamo la neurochirurgia come trattamento di prima linea** nei pazienti con:
 1. alterazione campimetrica importante e/o oftalmoplegia e/o situazioni di emergenza (ipertensione endocranica e apoplezia ipofisaria), anche se è prevedibile che questo trattamento non raggiunga la guarigione chirurgica (*alta qualità*);
 2. adenoma non invasivo (sia micro- che macro) senza comorbidità attive (*qualità moderata*), con alta probabilità di raggiungere la guarigione chirurgica definitiva.
- **Raccomandiamo la terapia farmacologica di prima linea** (e le formulazioni depot di SA sono di prima scelta tranne che nei casi con ipersecrezione lieve) in tutti i pazienti non candidabili alla neurochirurgia di prima linea per:
 1. condizioni cliniche scadute per gravi comorbidità (cardiomiopatia, sleep-apnea, aritmie) o scompenso metabolico;
 2. cattiva prognosi chirurgica (adenoma invasivo, alti livelli di GH) (*qualità moderata*);
 3. rifiuto della chirurgia.
- **Raccomandiamo contro la radioterapia di prima linea** (*qualità moderata*).

TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

La scelta di una terapia farmacologica di prima linea non preclude mai una neurochirurgia di seconda linea.

- **Raccomandiamo la neurochirurgia di seconda linea** se:
 1. sono state superate le controindicazioni all'intervento e il paziente ha un'alta probabilità di guarigione chirurgica definitiva (*qualità moderata*);
 2. i livelli di IGF-I non si sono normalizzati durante la terapia di prima linea con SA (*qualità moderata*).
- **Raccomandiamo una terapia farmacologica adiuvante** nei pazienti con malattia ancora attiva dopo neurochirurgia (*qualità moderata*):
 - suggeriamo per prima Cab se l'attività di malattia è modesta (*bassa qualità*);
 - raccomandiamo SA negli altri (*qualità moderata*), tranne quelli con dimostrata resistenza o intolleranza a SA o in cui si erano sviluppate ex novo anomalie del metabolismo glucidico durante SA, in cui raccomandiamo Peg (*qualità moderata*).
- **Raccomandiamo contro il reintervento** nei pazienti con malattia persistente con residuo tumorale post-chirurgico (*bassa qualità*), poiché la terapia medica è in grado di controllare l'ipersecrezione ormonale residua e la crescita tumorale in quasi tutti i casi, senza effetti collaterali di rilievo. Il **reintervento** è un'opzione che suggeriamo solo nei pazienti con grosso residuo post-chirurgico o che, nonostante la RT, mostrano resistenza alla terapia farmacologica o ricrescita tumorale (*bassa qualità*).
- **Suggeriamo la radioterapia solo come trattamento adiuvante** (*qualità moderata*) nei pazienti in cui la terapia farmacologica non controlla l'ipersecrezione ormonale e/o la crescita tumorale (malattia aggressiva) o non è tollerata.

Nelle **recidive** suggeriamo decisioni individualizzate in relazione al quadro clinico complessivo.

Hanno contribuito alla stesura del Position Statement (e qui li ringraziamo)**Autori**

- Renato Cozzi, *Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano*
- Roberto Baldelli, *SSD Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori, Regina Elena - IFO, Roma*
- AnnaMaria Colao, *Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università di Napoli Federico II*
- Giovanni Lasio, *Pituitary Unit, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano*
- Michele Zini (esperto EBM), *Unità Operativa di Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*
- Roberto Attanasio, *Endocrinologia e Pituitary Unit, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; Divisione di Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo; Università di Milano*

Revisori

- Philippe Chanson, *Endocrinology and Reproductive Diseases, Hôpital de Bicêtre et Université Paris-Sud*
- Andrea Giustina, *Dipartimento di Medicina Interna, Università di Brescia*
- Ezio Ghigo, *Divisione di Endocrinologia & Metabolismo, Università di Torino*
- Christian Strasburger, *Division of Clinical Endocrinology, Department of Medicine, Charité-Universitätsmedizin, Berlin*

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Zini M. Adozione del Sistema GRADE per la formulazione delle raccomandazioni nelle linee-guida. AME-news gennaio 2009 (http://www.associazionemediciendocrinologi.it/pdf/amenews_pdf_371518497.pdf)
2. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 89-95.
3. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 526-9.
4. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, Strasburger, CJ, Schöfl C, Pfeiffer AFH. Growth Hormone response during OGTT: The impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls and the role of gender, age and BMI. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1254-62.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004, 25: 102-52.
6. 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.
7. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 379-87.
8. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JAH, and the UK National Acromegaly Register Study Group (UKAR-2). Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol* 2008, 68: 136-42.
9. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1856-63.
10. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 75-82.

11. Biermasz NR, Pereira AM, Neelis KJ, Roelfsema F, Romijn JA. Role of radiotherapy in the management of acromegaly. [Exp Rev Endocrinol Metab 2006, 1: 449-60.](#)
12. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P, Montefusco L, Motti E, Ferrari D, Giugni E, Beck-Peccoz P, Arosio M. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. [Clin Endocrinol 2009, 71: 846-52.](#)
13. Colao A, Martino E, Cappabianca P, Cozzi R, Scanarini M, Ghigo E, and the participants of the A.L.I.C.E. Study Group. First-line therapy of acromegaly: A statement of the A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 1017-20.
14. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, K Ho, Giustina A. Guidelines for acromegaly management: an update. [J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1509-17.](#)
15. 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.